SYNTHESE VON HERZGIFTEN AUS GALLENSÄUREN

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhruniversität Bochum

vorgelegt von
Hermann Stein
aus Gladbeck

Bochum 1982

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547222_0056

SYNTHESE VON HERZGIFTEN AUS GALLENSÄUREN

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhruniversität Bochum

vorgelegt von
Hermann Stein
aus Gladbeck

Bochum 1982

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1979 bis März 1982 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Peter Welzel an der Abteilung für Chemie der Ruhruniversität Bochum angefertigt.

UNIV. LEIDEN BIBL.

Herrn Professor Dr. Peter Welzel danke ich herzlich für die Anregung zum Thema und für seine engagierte Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Dr. M. Tauscher (Johann A. Wülfing, Gronau) danke ich für die Übergabe einer Probe Digoxigenin.

Meiner Frau Petra

Inhaltsverzeichnis

Kapitel		Seite
A.	Übersichten	1
	a. Zusammenfassung	1
	b. Formelschemata	2
B.	Einführung	9
	a. Biologische Bedeutung	9
	b. Vorkommen und chemischer Aufbau	10
	c. Chemische Darstellung	14
C.	Allgemeiner Teil	23
	I. Syntheseplanung	23
	II. Synthese von 14α-Cardenolid *22* über den Epoxidweg	33
	III. Allyloxidation von *4* mit Singulett-Sauerstoff und Synthese des 14α-Cardenolids *22* aus *17*	48
	IV. Synthese von Digoxigenin (*31*) und 12-Epidigoxigenin (*32*) aus *22*	54
	V. Synthese von Digitoxigenin (*36*) aus *26*	59
	VI. Cycloadditionsreaktionen von Chlorketendiethylacetal (*37*) mit α,β -ungesättigten Aldehyden	64

Kapitel		Seite
D.	Experimenteller Teil	75
	I. Darstellung von *15* über den Epoxidweg	79
	II. Synthese von 14α-Cardenolid *22* aus *15* Aldehyd	99
	III. Allyloxidation von *4* und Synthese von *22*	106
	IV. Synthese von Digoxigenin (*31*) und 12-Epidigoxigenin (*32*) aus *22*	114
	V. Synthese von Digitoxigenin-3-acetat (*35*) aus *26*	121
	VI. Cycloadditionsversuche mit Chlorketen-diethylacetal (*37*)	125
E.	Anhang	141
	a. Abkürzungsverzeichnis	141
	b. Literaturverzeichnis und Anmerkungen	142

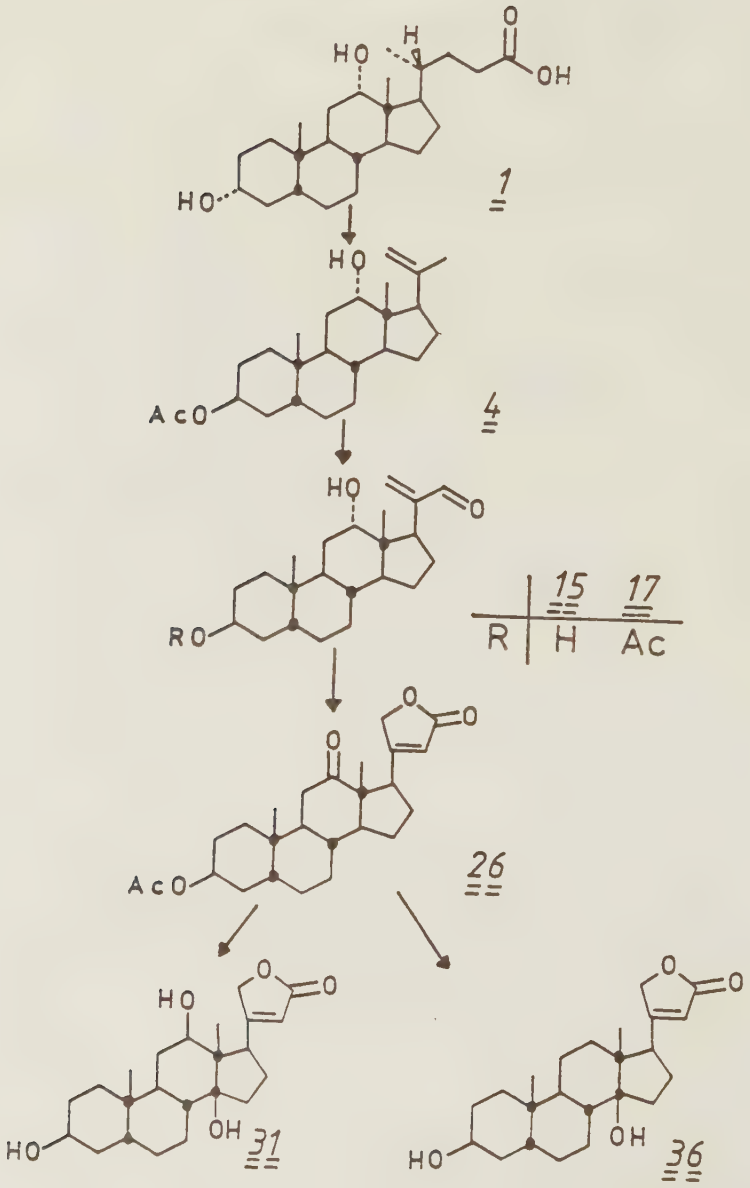
A. Übersichten

a) Zusammenfassung

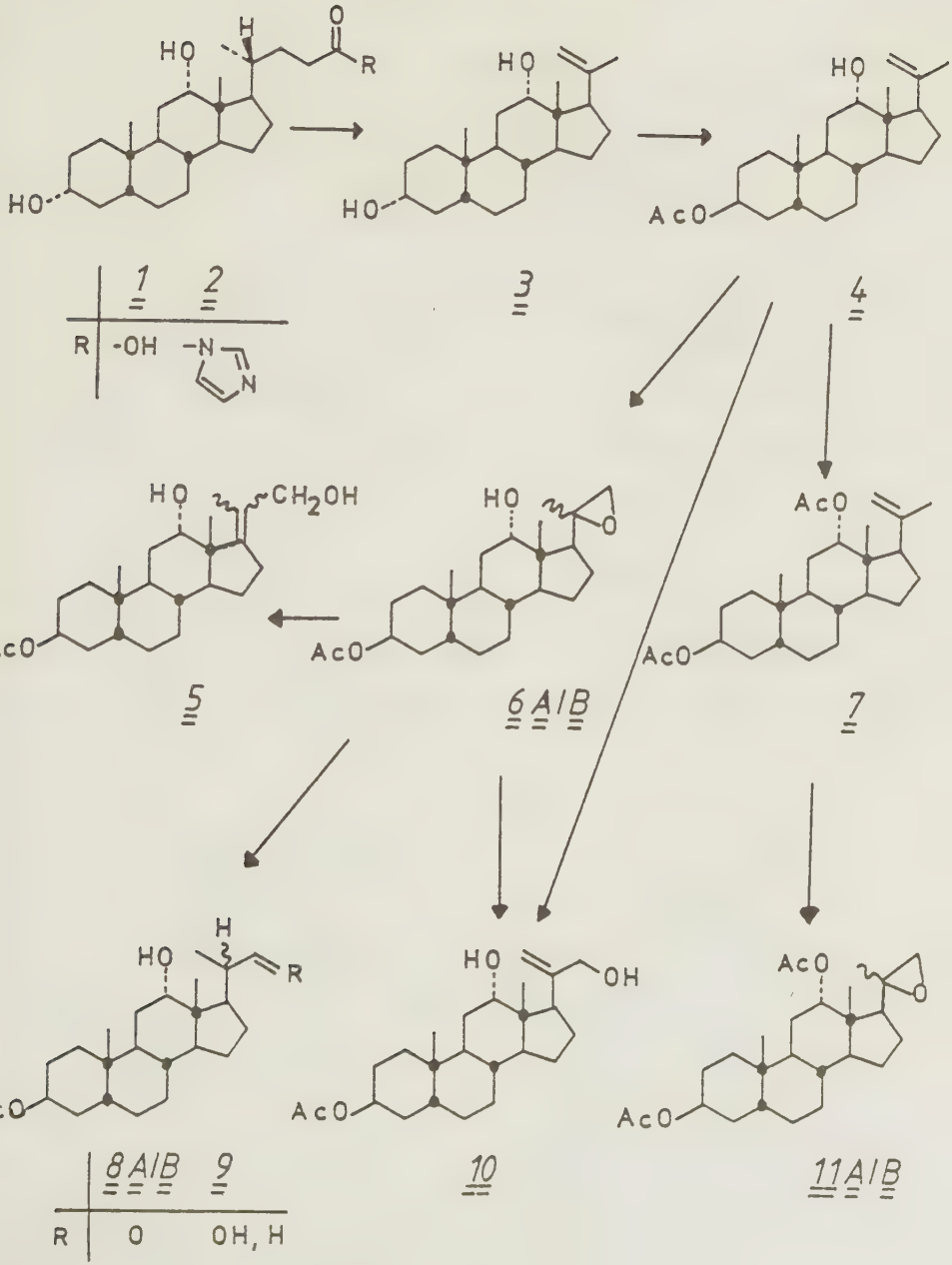
Beschrieben wird die erste Partialsynthese von Digoxigenin (*31*) und 12-Epidigoxigenin (*32*) [1].
Wichtige Zwischenstufen sind im Formelschema I (S. 2) wiedergegeben : Nach Abbau der 17β-Seitenkette der Ausgangsverbindung Desoxycholsäure (*1*) um zwei Kohlenstoffatome und Konfigurationsumkehr an C-3 (*4*) konnte auf zwei unabhängigen Wegen C-21 oxidiert werden (*15* bzw. *17*). Der Butenolidring wurde nach einem neuen Verfahren - Wittig-Reaktion, Singulett-Sauerstoff-Reaktion, Umsetzung mit Base - aufgebaut. Nach Oxidation der 12α-OH-Gruppe konnte Keton *26* erhalten werden.
Die Anwendung eines in unserem Laboratorium entwickelten Verfahrens zur Einführung der 14β-OH-Gruppe [2] führte zu Digoxigenin (*31*) und zu 12-Epidigoxigenin (*32*). Durch Variation des genannten Verfahrens konnte das in 12-Stellung unsubstituierte Digitoxigenin (*36*) dargestellt werden.[3].
Außerdem werden Cycloadditionsreaktionen von Chlorketendiethylacetal (*37*) mit α,β-ungesättigten Aldehyden beschrieben, die bei Einsatz von *17* einen leichten Zugang zu den Bufadienoliden ermöglichen sollten.

b) Formelschemata I bis VII

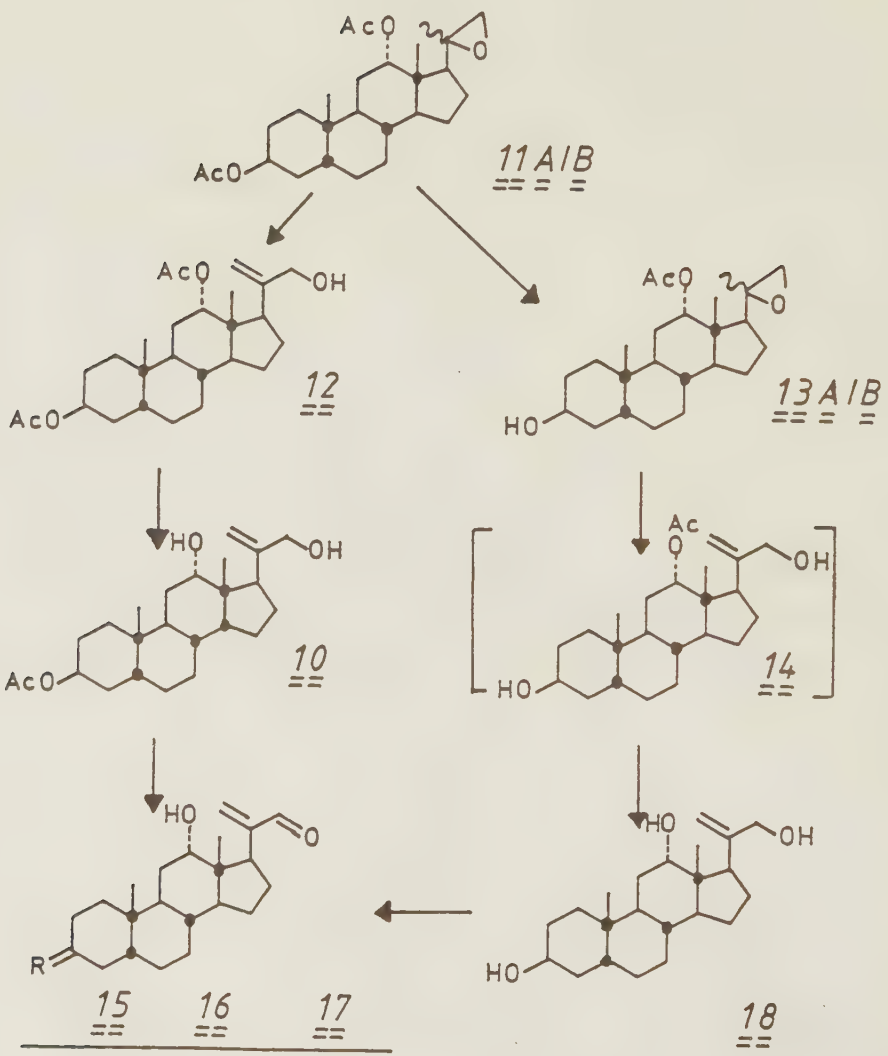
Formelschema I



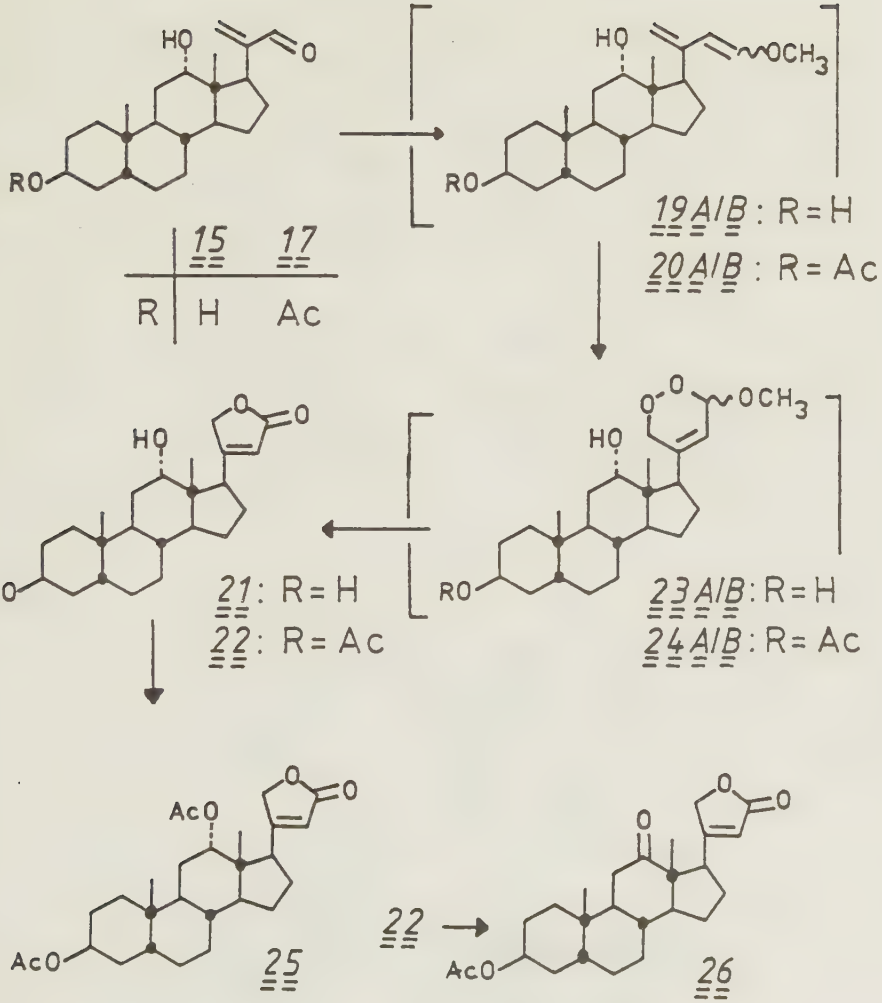
Formelschema II



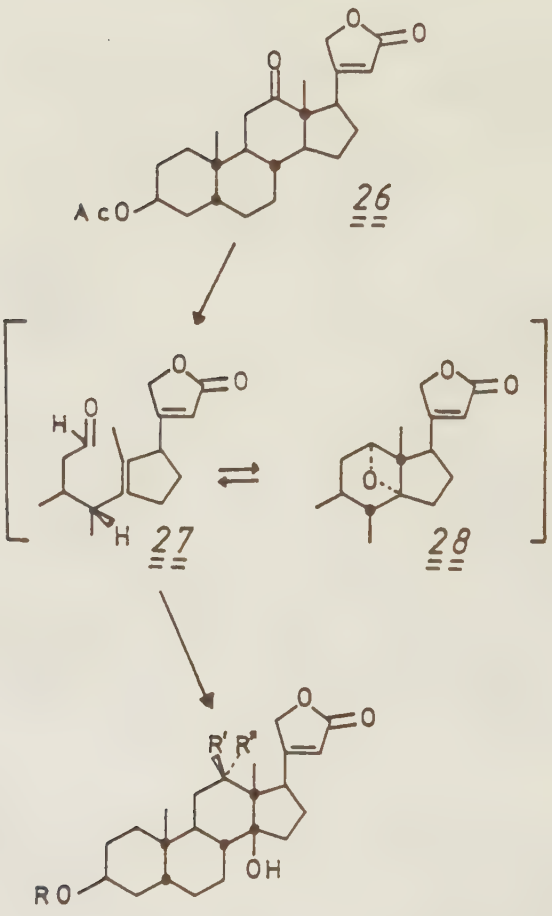
Formelschema III



Formelschema IV

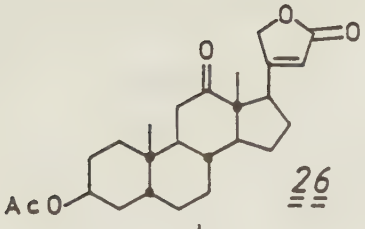


Formelschema V

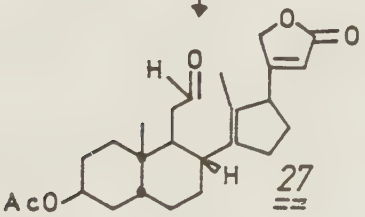


	29	30	31	32
R	Ac	Ac	H	H
R'	OH	H	OH	H
R"	H	OH	H	OH

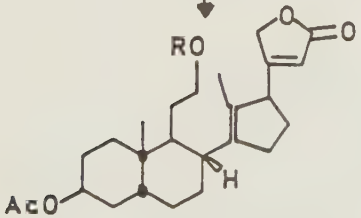
Formelschema VI



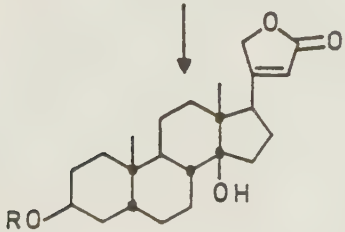
26



27 (+28)

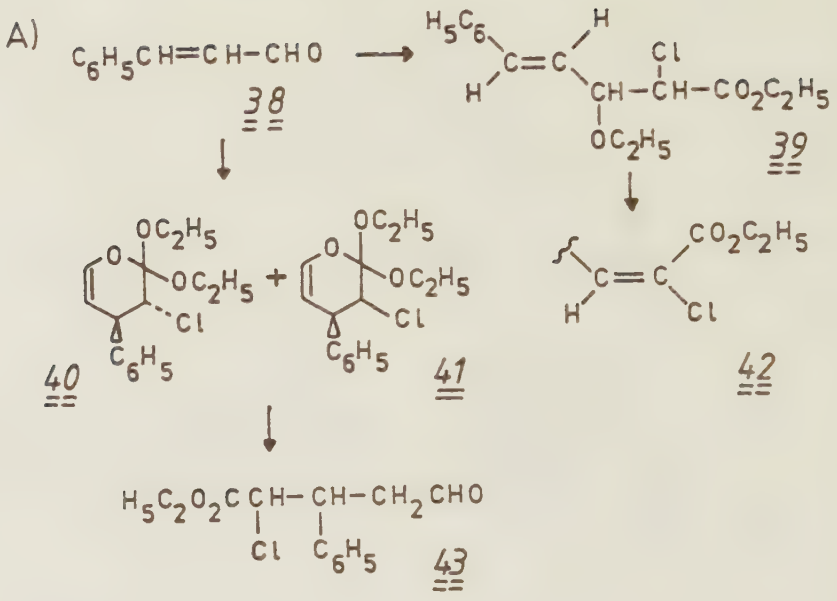


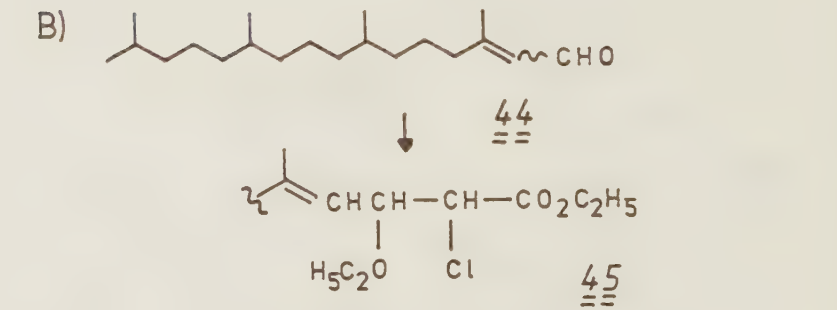
	33	34
R	H	Ms

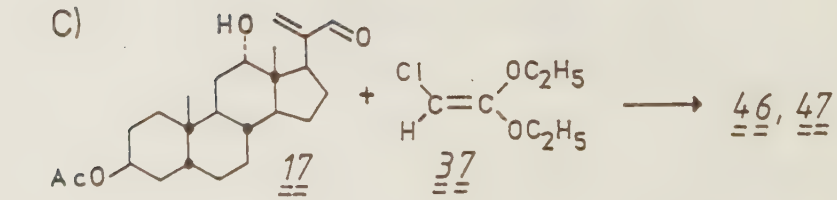


	35	36
R	Ac	H

Formelschema VII







B. Einführung

a) Biologische Bedeutung

Cardenolide [4] und Bufadienolide [4] ("Herz-" und "Krötengifte") sind die wichtigsten Vertreter der natürlich vorkommenden herzaktiven Substanzen. Neben starker Toxizität zeigen diese Verbindungsklassen physiologische Wirkungen, die man als "inotropen Effekt" bezeichnet. Darunter versteht man die Beruhigung der Herztätigkeit durch Abnahme der Herzfrequenz und die gleichzeitige Verstärkung der Kontraktionskraft der Herzmuskulatur [5].

Aus Pflanzen gewonnene Cardenolide (Digitalis-Präparate) gehören heute zu den bedeutensten Arzneimitteln.

Toxischer und inotroper Effekt sollten nach einer von Repke [6] aufgestellten Theorie durch den gleichen Wirkungsmechanismus im Körper hervorgerufen werden. Neuere Arbeiten legen aber nahe, daß zwei verschiedene Mechanismen (Zwei-Rezeptoren-Theorie) vorhanden sein müssen : So konnte Okita [7] unterschiedliche Zeitabhängigkeiten und Reversibilitäten für die Komplexbildung zwischen Herzgiften und Enzymen messen.

Während der Wirkungsmechanismus für den inotropen Effekt noch nicht aufgeklärt werden konnte, führt man die toxische Wirkung auf die Inaktivierung der membrangebundenen Na^+-K^+-ATP-ase zurück, einem Enzym, das den Natrium- und Kaliumionentransport durch die Zellmembran steuert.

Die Herzgifte bilden mit der Na^+-K^+-ATP-ase einen sehr stabilen Komplex [5]. Die Rezeptorstelle am Enzym ist hochspezifisch. Schon geringe sterische oder elektronische Veränderungen der Herzgift-Struktur führen zu drastischen Veränderungen der physiologischen Wirksamkeit [8].

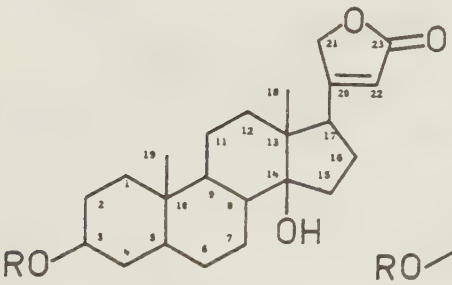
b) Vorkommen und chemischer Aufbau

Cardenolide wurden bisher ausschließlich aus Pflanzen wie den Digitalis-Arten (Fingerhut-Gewächse) oder den Strophantusarten isoliert. Bufadienolide findet man im Hautsekret verschiedener Krötenarten (bufa = Kröte), aber auch im Pflanzenreich (Scilla-Arten).

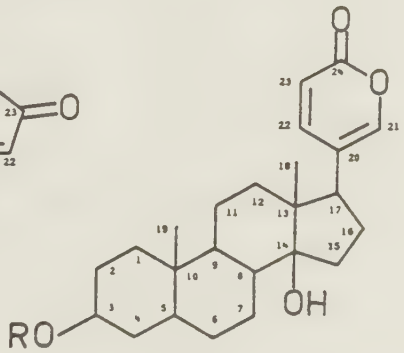
Die in Pflanzen vorkommenden Verbindungen bestehen aus einem Zuckerteil und einem Steroidaglycon. Aus dem Hautsekret von Kröten wurden komplex zusammengesetzte Mischungen aus Steroidgeninen (Bufadienolide),

Bufotoxinen (konjugierte Genine) und Bufoteniden (Basen) gewonnen. Außerdem wurden Adrenalin und Cholesterin isoliert.

Cardenolide und Bufadienolide sind im Steroidteil eng verwandt. Sie unterscheiden sich nur durch die Seitenkette an C-17 :



Cardenolid-



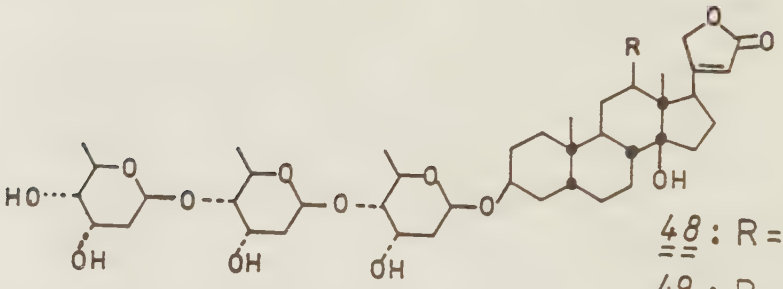
Bufadienolid-Grundgerüst

Charakteristisch für beide Substanzklassen ist neben der 17β-Seitenkette die cis-Verknüpfung der Ringe A/B und C/D.

Eine Aufstellung der aus Pflanzen isolierten Cardenolide von Reichstein [9] beschreibt 60 verschiedene Aglycone, die sich durch zusätzliche Keto- und Hydroxyl-Funktionen an unterschiedlichen Positionen des Grundgerüstes oder/und durch Doppelbindungen

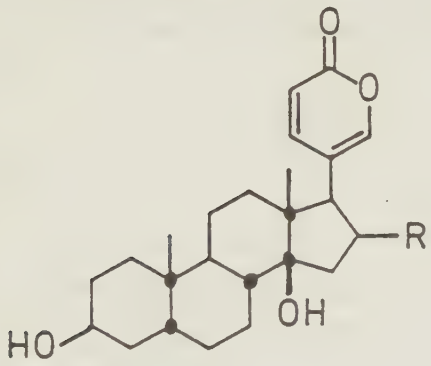
in den Positionen 4, 5 oder 16 ergeben.

Im meist unverzweigten Zuckerteil ist der hohe Anteil an 2,6-Didesoxy-Zuckern auffällig. Als Beispiele für die Cardenolidreihe sind Digitoxin (48) und Digoxin (49) dargestellt :



Die entsprechenden Aglycone heißen Digitoxigenin (36) und Digoxigenin (31). Ihre Darstellung ist Bestandteil dieser Arbeit. Die Strukturaufklärung von 36 wurde von Ruzicka, Plattner und Mitarbeitern [10] beschrieben, während die richtige Struktur von 31 erst 1953 von Pataki, Meyer und Reichstein [11] angegeben wurde.

Wichtige Bufadienolide sind Bufalin (50) und Bufotalin (51) :



50 : R = H

51 : R = OAc

Die Isolierung von 50 gelang erstmals Kuwada [12] 1939, die Struktur wurde von Meyer [13] 10 Jahre später aufgeklärt.

Bei einigen natürlich vorkommenden Bufadienoliden ist die 3β-OH-Gruppe mit einem Derivat der Korksäure geschützt (Suberylargenin-Seitenkette : $3\beta\text{-}OCO(CH_2)_6CONHCH(CO_2H)CH_2CH_2CH_2NH\text{-}C(NH_2)=NH$).

Spaltet man natürlich vorkommende Cardenolidglycoside in Aglycon und Zuckerteil, so zeigt sich, daß die Aglycone nach wie vor physiologische Wirkungen be-

sitzen, wenn auch die Wirkdauer verkürzt ist [5]. Der Zuckerteil ist dagegen unwirksam.

In der Bufadienolidreihe weisen die Aglycone gleiche bis höhere Wirkungsraten auf als die Glycoside.

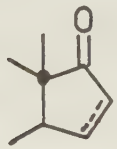
c) Chemische Darstellung

In der Literatur liegen bereits eine Reihe von Arbeiten über den Aufbau der 17ß-Cardenolid- bzw. Bufadienolidseitenkette vor. Auch wurden zwei Verfahren zur Einführung der 14ß-OH-Gruppe eingesetzt, auf die in diesem Abschnitt noch näher eingegangen wird. Große Schwierigkeiten bestehen nach wie vor, wenn sowohl die 14ß-OH-Gruppe als auch das jeweilige Lacton in ein Grundgerüst eingebaut werden sollen. Dieses Problem konnte nur in wenigen Arbeiten gelöst werden.

ca) Aufbau des Butenolidringes in der Cardenolidreihe

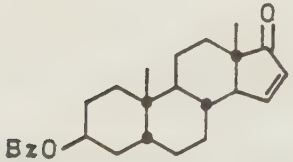
Als Vorstufen für die Synthese der Cardenolidaglycone (C_{23}-Steroide) wurden in fast allen Fällen C_{19}- oder C_{21}-Steroide gewählt.

Neuere Verfahren [14,15] gehen von Androstan-Derivaten (C_{19}-Steroid) mit Partialstruktur 52 aus :

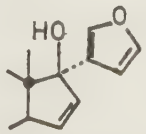


52

Die vier zum Cardenolid-Grundgerüst fehlenden Kohlenstoffatome wurden von Wiesner und Mitarbeitern [16] besonders rationell eingeführt. Einige wichtige Zwischenstufen dieser Synthese sind im folgenden dargestellt :

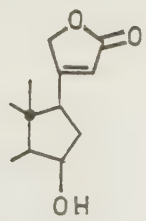


53



54

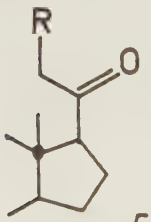
55



56

56 wurde aus 55 nach stereospezifischer Hydrierung der Doppelbindung in Ring D durch Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure und nachfolgender Reduktion mit Natriumborhydrid erhalten. Aus 56 konnte in mehreren Syntheseschritten Digitoxigenin (36) dargestellt werden. Diese elegante Methode leidet aber darunter, daß 53 nur recht umständlich und in schlechter Ausbeute gewonnen wurde.

20-Keto-Pregnanderivate (C_{21}-Steroide) vom Typ 57 wurden häufig als Vorstufen eingesetzt :

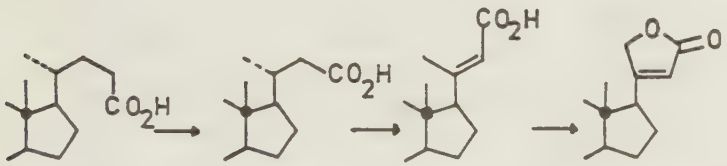


R = H ; OH ; OAc

57

Die zwei für den Aufbau des Butenolidringes fehlenden Kohlenstoffatome wurden jeweils als "verkappte" Essigsäureeinheit eingeführt : Als Methoden wurden die Reformatzki-Reaktion [17-20], die Wittig-Reaktion [21-24] oder die Umsetzung mit Acetoxyacetyliden [25,26] eingesetzt.

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Verfahren gingen Sarel und Mitarbeiter [27] von einem C_{24}-Steroid aus; sie bauten die 17β-Seitenkette von Lithocholsäure (Partialstruktur vom Typ 58) um ein Kohlenstoffatom ab. Wichtige Zwischenstufen der Synthese waren :



58 59 60 61

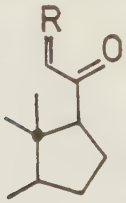
Das Auftreten der cis-trans-Isomerie bei 60 führte zwangsläufig zu Ausbeuteverlusten, außerdem bietet diese Arbeit keine Lösungsmöglichkeit für die Einführung der 14β-OH-Gruppe.

cb) Aufbau des α-Pyronringes in der Bufadienolidreihe

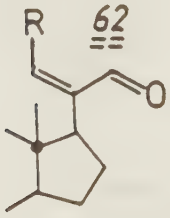
Zum Aufbau des C_{24}-Grundgerüstes der Bufadienolidaglycone wurden in der Regel C_{21}- und C_{22}- Steroid-Vorstufen durchlaufen. Ausgehend von den C_{21}-Ste-

roiden wurde zunächst ein Kohlenstoffatom eingebaut, die C_{22}-Vorstufe wurde dann in einem Schritt auf 24 Kohlenstoffatome erweitert.

Die Partialstruktur wichtiger Vorstufen wird durch 62 (eingesetzt bei Lit. [28-30]) und 63 (eingesetzt bei Lit. [30-33]) wiedergegeben :



R = OH, H ; OR, OR ; N_2



62

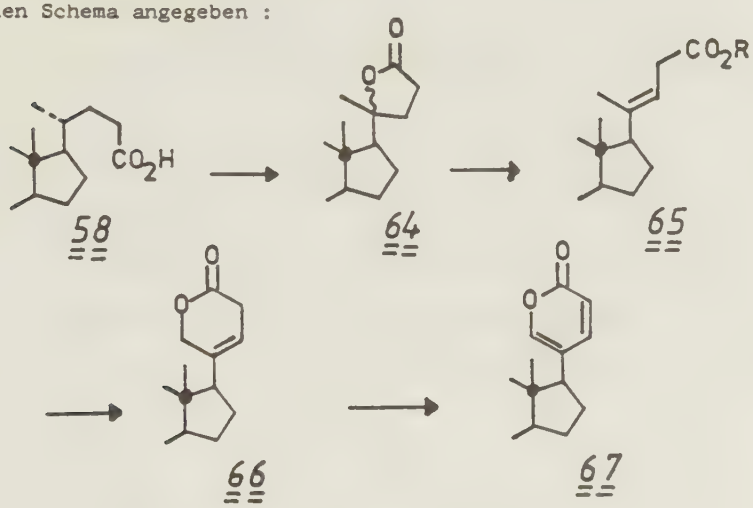
R = H ; OCH_3

63

Als Variante zu 63 setzten Ruschig und Mitarbeiter [34,35] das entsprechende Epoxid in ihrer Synthese ein.

Ohne Einbaureaktion weiterer Kohlenstoffatome kamen Sarel und Mitarbeiter [36] bei ihrer α-Pyronringsynthese aus. Wie schon bei ihrer Cardenolidsyn-

these [37] gingen sie von Gallensäure-Derivaten aus, die bereits die erforderliche Anzahl von 24 Kohlenstoffatomen im Grundgerüst besitzen. Wichtige (Partial-) Zwischenstufen der Synthese sind im folgenden Schema angegeben :

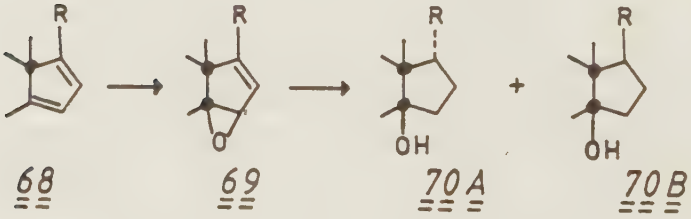


Diese Synthese bietet aber keine Möglichkeit, zu einem Bufadienolid mit 14ß-OH-Gruppe zu gelangen.

cc) Einführung der 14β-OH-Gruppe

Für die Einführung der 14β-OH-Gruppe gibt es in der Literatur eine ganze Reihe von Lösungsmöglichkeiten [39], von denen aber nur für die Synthese von Cardenolid- oder Bufadienolidaglyconen eingesetzt wurden.

Bereits 1946 beschrieben Ruzicka, Plattner und Mitarbeiter [39], daß 14,16-Diene vom Typ 68 mit Persäuren hauptsächlich zu 69 reagieren. Katalytische Hydrierung und anschließende Umsetzung mit Base liefert ein Gemisch von 70A und 70β , in dem leider die 14β,17α-Verbindung 70A überwiegt.

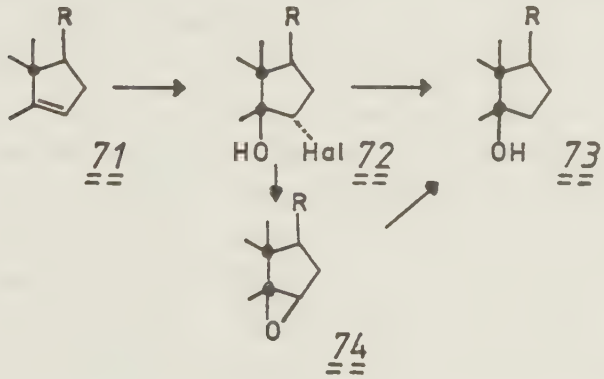


68 69 70A 70B

Es dauerte bis 1962, ehe Sondheimer und Mitarbeitern [25,40] die erste vollständige Synthese eines

Cardenolidaglycons, dem Digitoxigenins, unter Verwendung des oben beschriebenen Verfahrens gelang. Der Arbeitskreis um Sondheimer beschrieb 1969 auch die erste Bufadienolidsynthese [31].

Die bisher beste Methode zur Darstellung von 14ß-Hydroxyverbindungen (Bernstein-Engel-Methode [41]) geht von Δ^{14}-Olefinen [38] aus, die einer Halohydrin-Reaktion unterworfen werden; die Addition ist stereospezifisch. Dehalogenierung von 72 oder Reduktion des leicht aus 72 entstehenden ß-Epoxides 74 liefern 73.



71 72 73 74

Aber auch dieses Verfahren hat seine Schwächen : Eine unerwünschte Nebenreaktion bei der Dehalogenierung (meist mit Raney-Nickel durchgeführt)

ist die reduktive Eliminierung [42].

Sowohl für die Einführung der 14ß-Hydroxy-Funktion als auch für den Aufbau der 17ß-Seitenkette der Cardenolide werden in der vorliegenden Arbeit neue Alternativen beschrieben.

C. Allgemeiner Teil

I. Syntheseplanung

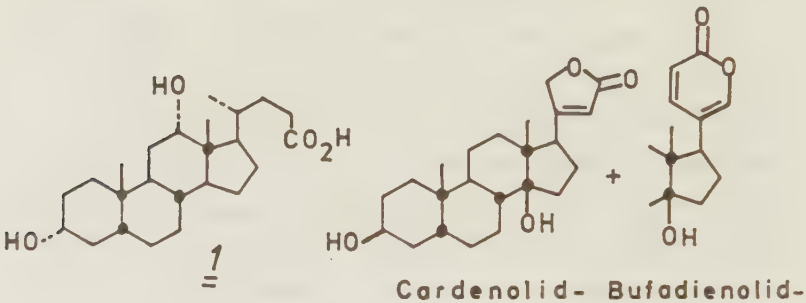
I.a. Problemstellung und Wahl der Ausgangsverbindung

Wie in der Einführung (Teil B.c.) beschrieben, gibt es bereits eine Anzahl Synthesen für Cardenolid- und Bufadienolidaglycone; aber entweder lieferten einige Syntheseschritte nur geringe Ausbeuten [43] oder aber die benötigten Ausgangsverbindungen sind schlecht zugänglich [44]. Darüberhinaus bieten einige der aufgeführten Synthesen nur Lösungsmöglichkeiten für den Seitenkettenaufbau an C-17 an.

Gesucht ist daher eine leistungsfähige, möglichst kurze Synthese dieser wichtigen Substanzklassen ausgehend von einer Verbindung, die in ausreichenden Mengen zur Verfügung steht. Schon Sarel [28,37] und Wiesner [27] erkannten, daß Gallensäure-Derivate geeignete Ausgangsverbindungen sein können.

In der vorliegenden Arbeit wurde von Desoxycholsäure ausgegangen. Desoxycholsäure (1) wird zusammen mit anderen Gallensäuren in großen Mengen aus Rindergalle gewonnen und ist ein wichtiges und preiswertes Handelsprodukt (Detergentien).

Vergleicht man den chemischen Aufbau von 1 mit dem der Herzgifte, so sieht man, daß einige wichtige Voraussetzungen für die Partialsynthese der Herzgifte schon gegeben sind :



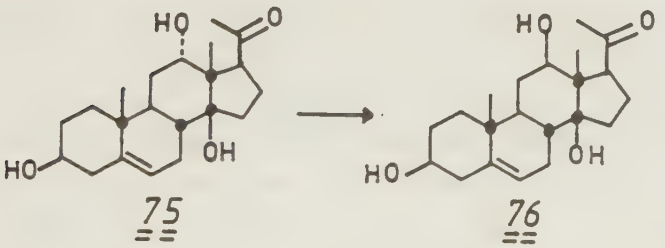
Cardenolid- Bufadienolid-Grundgerüst

Die Ringe A und B sind in den Verbindungen cis-verknüpft und an C-3 ist eine Hydroxylfunktion vorhanden. Die Seitenkette an C-17 läßt sich mit Hilfe eines neuen Verfahrens leicht abbauen [45,46].

Neben der Konfigurationsumkehr an C-3 und der Änderung der 17β-Seitenkette ist besonders die Einführung der 14β-OH-Gruppe ein wichtiger Syntheseabschnitt.

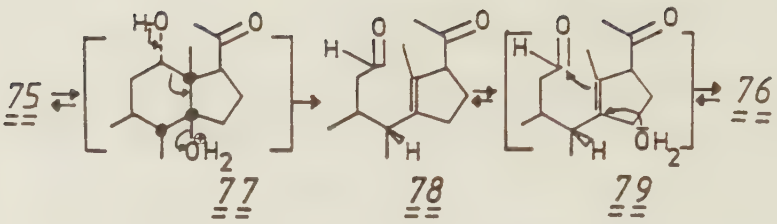
I. b. Einführung der 14β-OH-Gruppe

Hier sollte ein in unserem Laboratorium an Modellverbindungen entwickeltes neues Verfahren erstmals zur Synthese von Herzgiften eingesetzt werden. Dieses Verfahren beruht auf einer Beobachtung in der Digitanolreihe [47], einer Verbindungsklasse, die wie die Cardenolide und Bufadienolide eine 14β-OH-Gruppe besitzen. Unter Einwirkung von Säure isomerisiert Digipurpurogenin I (75) zu Digipurpurogenin II (76) :



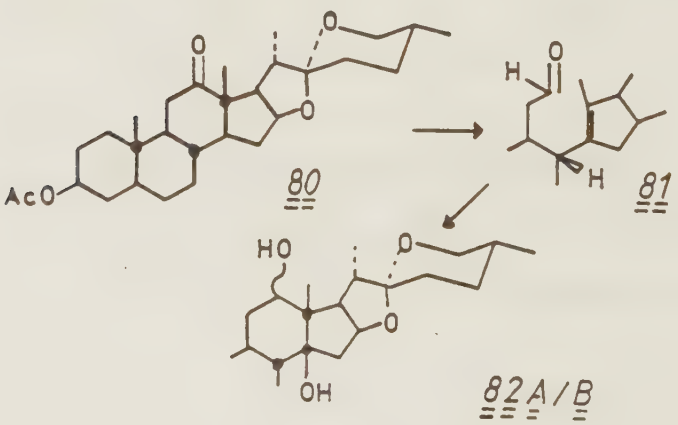
75 76

Der Reaktionsmechanismus dieser vor einigen Jahren beschriebenen Reaktion [48] war lange unbekannt. Eine vor kurzem veröffentlichte Deutung ist im folgenden Schema angegeben [49] :



Sowohl für die säurekatalysierte 1,3-Diol-Fragmentierung (English-Fragmentierung [50]) von 75 nach 78 als auch für die ebenfalls säurekatalysierte Cyclisierungsreaktion (Prins-Reaktion [51]) von 78 nach 76 gibt es in der Literatur zahlreiche Beispiele.

Einen leichten Zugang zu Secoaldehyden vom Typ 78 eröffnet die Photolyse von 12-Ketonen, wie sie zum erstenmal von Bladon und Mitarbeitern [52] am Beispiel von Hecogeninacetat (80) beschrieben wurde :



Die Bildung von *81* aus *80* kann durch eine Norrish-Typ I-Reaktion und nachfolgende Wasserstoffwanderung von C-14 nach C-12 erklärt werden. Die anschließende Solvolyse von *81* mit Essigsäure-Wasser-Gemischen (Prins-Reaktion [51,53]) ergab die Cyclisierungsprodukte *82A/β*, für die von Welzel und Mitarbeitern [54] die 13β,14β-Konfiguration bewiesen wurde.

Die Gültigkeit der Reaktionssequenz konnte inzwischen bei Modellverbindungen der Digitanolreihe [49] und bei 20-Methylenpregnan-Derivaten [45] bestätigt werden.

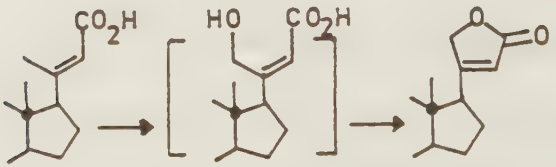
Um das geschilderte Verfahren einsetzten zu können, ist es erforderlich, eine Ausgangsverbindung zu wählen, aus der leicht ein 12-Keto-Derivat erhalten werden kann. Diese Voraussetzung wird von Desoxycholsäure (*1*) durch die vorhandene 12α-OH-Gruppe erfüllt, die auf beliebiger Stufe der Synthese zum Keton oxidierbar sein sollte.

I. c. Aufbau des Butenolidringes

Bei der Synthese von Cardenolidaglyconen (C_{23}-Steroide) aus Gallensäuren (C_{24}-Steroide) ist der Abbau der Seitenkette um ein Kohlenstoffatom erforderlich..

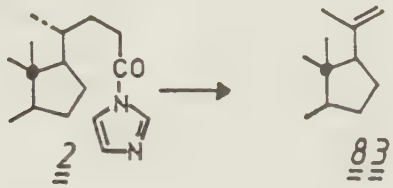
Die außerdem notwendige Funktionalisierung der Methylgruppe an C-20 ist bei Verwendung von Gallensäuren, aber auch von C_{23}-Homologen der Gallensäuren (δ- bzw. γ-Position zur nächsten funktionellen Gruppe an C-24 bzw. C-23) auf direktem Wege aber nicht möglich. Eine Lösungsmöglichkeit böte der schrittweise durchzuführende Abbau der Seitenkette zu einem C_{22}- oder gar C_{21}-Derivat nach der Barbier-Wieland-Methode; dies ist aber sehr umständlich.

Auch der von Sarel und Mitarbeitern [27] (vgl. Abschnitt B. c.) beschriebene Weg, bei dem zunächst die Seitenkette um ein Kohlenstoffatom verkürzt wurde, weist einige Schwachstellen auf : Die Ausbeuteverluste durch die cis-trans-Isomerie (60) wurden bereits erwähnt. Darüberhinaus lassen sich erfahrungsgemäß die Produkte der Selendioxid-Reaktion (60 nach 61A) nur schlecht von selenhaltigen Rückständen befreien.



60 61A 61

Für den Abbau der Gallensäure-Seitenkette wurde kürzlich von Iwasaki [46] ein elegantes Verfahren beschrieben : Die Photolyse von Imidazoliden vom Typ 2, die leicht aus den entsprechenden Säuren und N,N´- Carbonyldiimidazol erhalten werden können, liefert in einer Norrish-Typ II-Reaktion Steroide mit einer 17ß-Isopropenyl-Seitenkette :

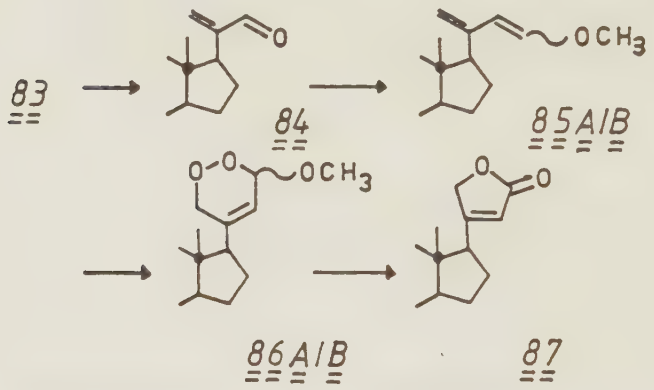


2 83

Der Aufbau des 17ß-Butenolidringes ausgehend von einer C_{22}-Vorstufe (83) ist in der Literatur bisher nicht beschrieben worden. Die Ozonolyse von 83 zu einer 20-Keto-Pregnan-Verbindung und Anwendung eines der unter Abschnitt B. c. aufgeführten Verfahren wäre denkbar, ist aber ineffektiv, da das eine abgebaute Kohlenstoffatom später wieder eingebaut werden muß.

Rationeller erschien die Entwicklung eines völlig neuen Verfahrens : Die Funktionalisierung der CH_3-21-Gruppe durch Oxidation (84) sollte durch die nun gegebene Allylposition durchführbar sein. Das fehlende Kohlenstoffatom könnte durch eine Wittig-Reaktion eingeführt

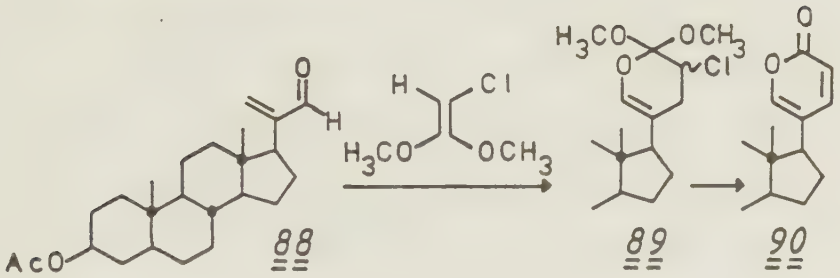
werden (85A/B). Es wurde vermutet, daß die durch Singulett-Sauerstoff-Reaktion aus 85A/B gebildeten 86A/B bei Umsetzung mit Base ein Cardenolid vom Typ 87 ergeben würden :



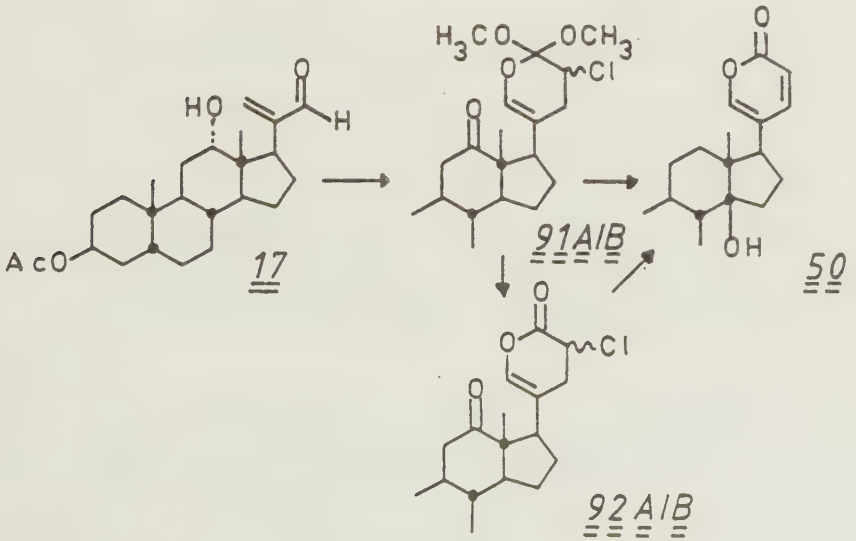
I. d. Aufbau des α-Pyronringes

Brassard, Engel und Mitarbeiter [55] berichteten vor einigen Jahren über eine kurze, elegante Methode zum Aufbau von substituierten α-Pyronringen. Die Cycloadditionsreaktion [56] von 88 mit Chlorketen-dimethylacetal ergab 57% der an C-23 isomeren 89A und 89B, die

bei Umsetzung mit Natriummetylat in einer Ausbeute von 64% zu 90 abreagierten :



Geplant war, diese Methode auf 17 anzuwenden, um dann mit der unter C. V. beschriebenen Variante die 14ß-OH-Gruppe einzuführen und so zu Bufalin (50, 3ß-OH) zu gelangen :



Die photochemische Anregung der 12-Keto-Gruppe und des α-Pyronringes (λ_{max} = 300 nm) liegen im gleichen Wellenlängenbereich, so daß die von Komatsu und Mitarbeitern [57] beschriebene Reaktion der 17β-Seitenkette vermutlich nicht unterdrückt werden kann.

Aus diesem Grund sollte die Oxidation der 12α-OH-Gruppe und die Photolyse des 12-Keto-Derivates vor der Bildung des α-Pyronringes erfolgen. Ob diese Reaktionen auf der Stufe der als labil beschriebenen Orthoester *91A/B* [55] durchgeführt werden könnten, sollte von der Stabilität von *91A/B* abhängig gemacht werden; als Alternative stünde die Einführung der 14β-OH-Gruppe auf der Stufe der stabileren *92A/B* zur Verfügung.

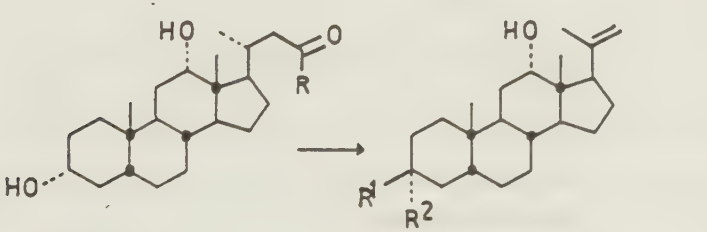
Bei der Syntheseplanung wurde weiterhin berücksichtigt, daß die 13β,14β,17β-Konfiguration zu einem sehr energiereichen System im Ring D führt. So wies Sondheimer [58] auf die leichte Dehydratisierung zu Δ^{14}-Olefinen bei Umsetzung mit Säuren und, falls möglich, die rasche Isomerisierung zu thermodynamisch stabileren 14β,17α-konfigurierten Verbindungen hin. Um mögliche

Probleme zu vermeiden, sollte die Einführung der 14ß-OH-Gruppe erst zum Schluß der Synthese erfolgen.

C. II. Synthese von 14α-Cardenolid 22 über den Epoxidweg

a. Funktionalisierung von CH_3-21

Durch Voruntersuchungen (eigene Diplomarbeit [45]) stand für 4 eine leistungsfähige Synthese zur Verfügung :

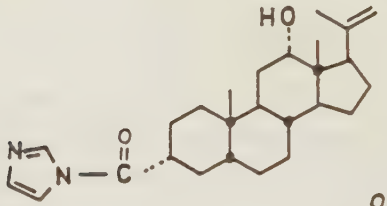


	1	2
R	OH	

	3	4
R^1	H	OAc
R^2	OH	H

Desoxycholsäure (1) wurde mit N,N´-Carbonyldiimidazol zu 2 umgesetzt, das ohne Aufarbeitung in

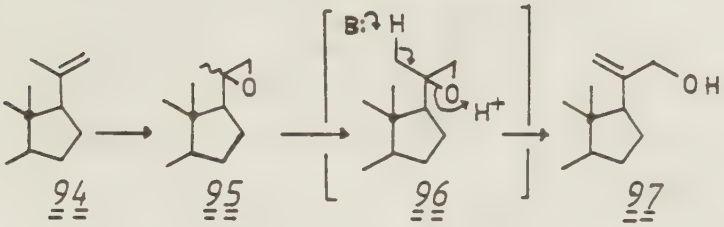
Tetrahydrofuran bestrahlt wurde (Iwasaki-Methode [46]). 3 wurde in 53 bis 58 prozentiger Ausbeute (bezogen auf 1) erhalten. Die Bildung des bei früheren Versuchen erhaltenen Nebenproduktes 9 3 [45] konnte durch Umsetzung mit einem nur geringen Überschuß (10%) an N,N´-Carbonyldiimidazol vermieden werden.



93

Die Reaktion von 3 mit Essigsäure, Azodicarbonsäure-diethylester und Triphenylphosphin (Mitsunobu-Methode [59]) ergibt 65 bis 73% des gewünschten Monoacetats 4. Da ausschließlich Alkohole mit equatorialer Konfiguration diese Reaktion eingehen, fand die Konfigurationsumkehr nur an C-3 statt, gleichzeitig wurde damit eine Schutzgruppe für die Alkoholgruppe an C-3 eingeführt.

Für die Funktionalisierung der CH_3-21-Gruppe kam als eine Möglichkeit die Epoxidierung der C=C-Doppelbindung zu 95 und nachfolgende basenkatalytische Umlagerung in Frage :



94 95 96 97

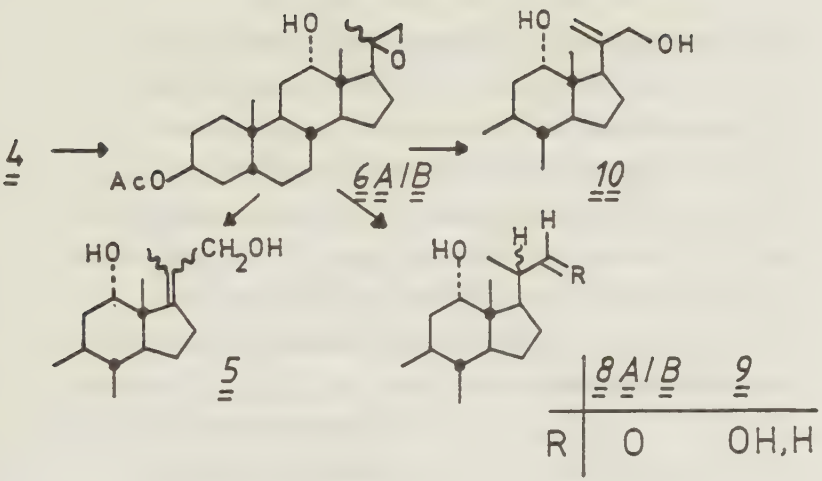
Die Epoxidierung von 4 wurde mit m-Chlorperbenzoesäure durchgeführt und ergab 86% der beiden Diastereomeren 6α und 6β, die nicht getrennt werden konnten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte für die CH_3-21- und für die CH_3-18-Gruppe jeweils zwei Signale bei δ = 1.37 und 1.30 bzw. 0.77 und 0.72 im Verhältnis 45 : 55. Eine Zuordnung der Konfiguration an C-20 wurde nicht vorgenommen; das Chiralitätszentrum an C-20 verschwindet bei den nachfolgenden Reaktionen wieder.

Lithium-dialkylamide [60], Diethylaluminium-dialkylamide [61] und Phenylselenide [62] wurden häufig für die Bildung von Allylalkoholen aus Epoxiden *) eingesetzt; des weiteren wurden Umsetzungen an Aluminiumoxid-Oberflächen für die gleiche Reaktion beschrieben [63].

Die Umsetzungen von $\underline{6}$ mit Lithium-diisopropylamid und mit Diethylaluminium-2,2,6,6-tetramethylpiperidid lieferten leider nicht reproduzierbare Produktgemische; auf die Beschreibung der Versuche wird verzichtet.

Bei der Reaktion von $\underline{6}$ mit neutralem Aluminiumoxid wurden die an C-20 isomeren Aldehyde $\underline{8A}$ und $\underline{8B}$ als Hauptprodukte erhalten. Die Konfigurations-Zuordnung der trennbaren Isomeren $\underline{8A}$ und $\underline{8B}$ wurde auf Grund der unterschiedlichen Einflüsse der Aldehydgruppe auf die chemische Verschiebung der CH_3-18- und 12ß-H-Signale in den ^{1}H-NMR-Spektren von $\underline{8A}$ bzw. $\underline{8B}$ vorgenommen. An Modellen wurde dabei ein größtmöglicher Abstand der beiden raumerfüllenden CH_3-18- und CH_3-21-Gruppen angenommen. Die Bildung von gesättigten Keto-Verbindungen aus Epoxiden bei der Reaktion an Aluminium-Oberflächen wurde auch schon von Arata und Tanabe [62] beobachtet.

*) bei Phenylseleniden : Alkenen

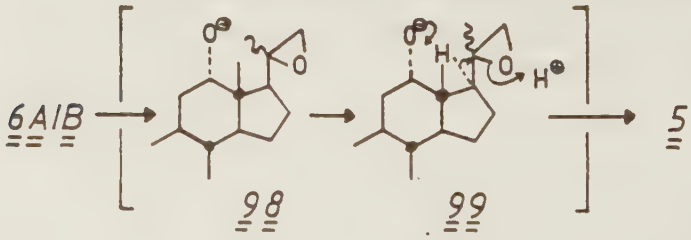


Als weiteres Reagenz wurde Aluminium-isopropylat erprobt. Terao und Mitarbeiter [64] erzielten damit bei Terpenoiden hohe Ausbeuten an Allylalkoholen und sie betonten die Einsatzfähigkeit ihres Verfahrens für größere Ansätze.

Bei der Umsetzung von 6A/B mit Aluminium-isopropylat in siedendem Toluol wurde das erwartete 10 nur in schlechter Ausbeute erhalten (insgesamt ca. 10%, vgl. Abschnitt D), außerdem konnten 5 (18%) und 9 (27%) isoliert werden.

9 ist das Produkt einer Reduktion, die zunächst unverständlich erscheint. Betrachtet man aber die Umsetzung von Aldehyden mit Aluminium-alkoholaten (Tishchenko-Reaktion [65]), die unter Reduktion und Oxidation je eines Aldehyd-Moleküls zu Estern führt, ist folgende Erklärung möglich : Analog zur Umsetzung mit Aluminiumoxid führt die Reaktion von 6A/B zu 8A/B, welche dann der Tishchenko-Reaktion unterliegen. Die Ester- bzw. Säurekomponente wurde allerdings nicht nachgewiesen.

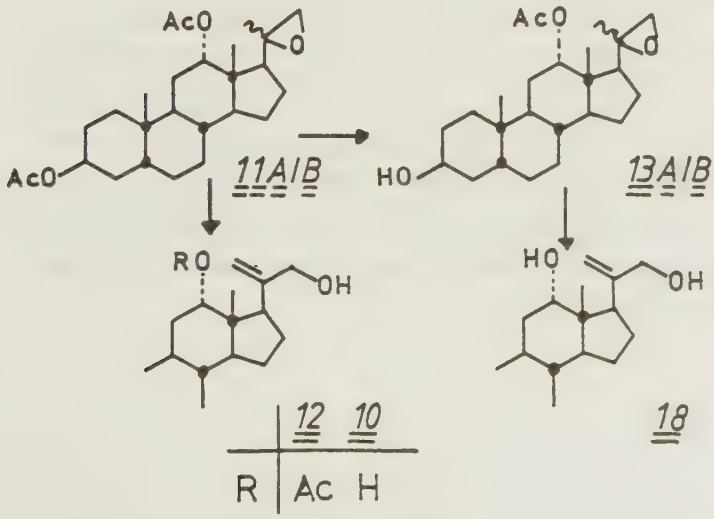
Die Bildung von 5 könnte durch Abstraktion des 17α-H durch die Base erklärt werden; die Abstraktion des tertiären Wasserstoffatoms in Gegenwart von ebenfalls allylständigen, primären Wasserstoffatomen sollte aber bei raumerfüllenden Basen nur von untergeordneter Bedeutung sein. Realistischer erscheint die Erklärung, daß 5 in einer intramolekularen Reaktion durch Angriff des primär gebildeten Alkoholat-Ions 98 entsteht :



Zur Vermeidung dieser Nebenreaktion wurde die 12α-OH-Gruppe durch Veresterung geschützt. Die Acetylierung von 4 mit einem Standardverfahren ergab 99% 7, die nachfolgende Epoxidierung lieferte 89% der stereoisomeren 11A/B, die wiederum nicht getrennt werden konnten.

Zur Bildung des entsprechenden Allylalkohols wurde Aluminiumisopropylat eingesetzt; der Verlauf der Umsetzung mit 11A/B ist stark von den gewählten Reaktionsbedingungen abhängig :

Equimolarer Einsatz von Epoxid und Base lieferte das erwartete 12, allerdings nur als Nebenprodukt (17%). Hauptprodukt war das Monoacetat 10 (57%), das schon aus der Umsetzung von 6A/B bekannt war :

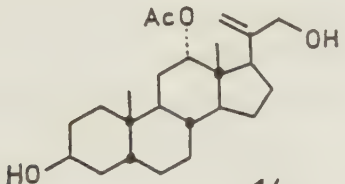


Einsatz von Aluminium-isopropylat im Überschuß (2:1) lieferte bei 2.5stündiger Reaktionsdauer ein Gemisch des Hydrolyseproduktes *13A/B* (50%) und des Triols *18* (32%).

Bei Erhöhung des Basenüberschusses auf ein Molverhältnis von 4:1 und gleichzeitiger Verlängerung der Reaktionszeit auf 6.5 Stunden wurde Triol *18* in einer Ausbeute von 78% erhalten.

Die Versuchsergebnisse sind folgendermaßen interpretierbar : Unter milden Bedingungen (Ansatz 1:1) findet bevorzugt die Bildung der 17β-Allylalkohol-Gruppe statt, die Esterhydrolyse an C-3 ist dagegen unter drastischen Bedingungen die zuerst stattfindende Reaktion. Die relativen Reaktionsgeschwindigkeiten der Esterhydrolysen an C-3 und C-12 sind stark von der Art der 17β-Seitenkette abhängig : Bei Vorliegen der Epoxidseitenkette erfolgt bevorzugt die Hydrolyse der 3β-OH-Gruppe. Hat sich aber der Allylalkohol bereits gebildet, kehrt sich das Verhältnis der relativen Reaktionsgeschwindigkeiten um, vermutlich durch Nachbargruppenbeteiligung der 21-OH-Gruppe erfolgt eine rasche Hydrolyse der 12α-Acetoxy-Gruppe. Schon längeres Stehenlassen von *12* in Lösungsmitteln (Essigester oder Aceton) führte teilweise zur Bildung von *10*.

Bei der Bildung von Triol *18* wird vermutlich die nicht isolierte Zwischenstufe *14* durchlaufen :



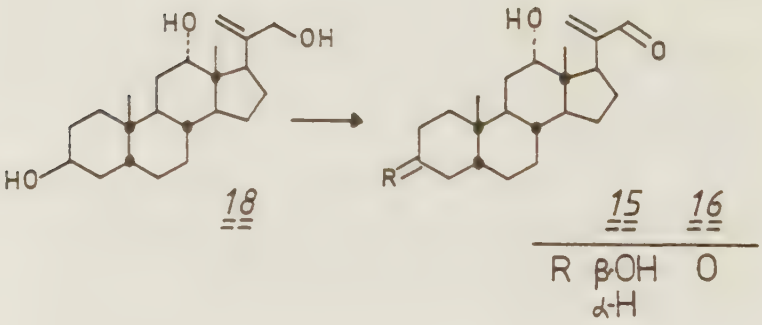
14

Die andere Möglichkeit, daß bei der Bildung von *18* zunächst überwiegend die 12α-OH-Verbindung mit 17β-Epoxidseitenkette entsteht, sollte in Analogie zur Umsetzung von *6A/B* ein *5* entsprechendes Δ^{17}-Olefin liefern, was aber in keinem Umsatz beobachtet wurde.

Da das Ineinandergreifen der geschilderten Einzelreaktionen schlecht kontrollierbar war, wurden weitere Ansätze so durchgeführt, daß überwiegend Triol *18* gebildet wurde.

18 wurde mit Mangandioxid [66] umgesetzt. Neben dem erwarteten *15* (69% Ausbeute) wurde ein weiteres Produkt (16%) isoliert, das nach dem Massenspektrum zwei

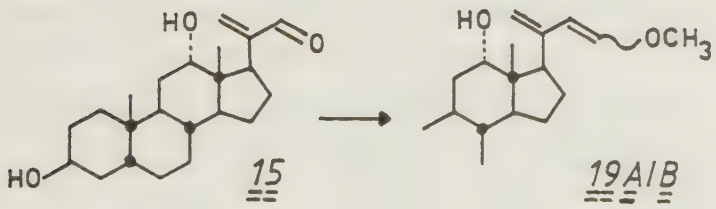
Masseneinheiten weniger aufweist als *15*. Entweder an C-3 oder an C-12 hatte demnach eine zusätzliche Oxidation stattgefunden. Auf Grund ihres ^{1}H-NMR-Spektrums wird für diese Substanz Struktur *16* angenommen : Die Lage des ^{1}H-NMR-Signals der CH_3-18-Gruppe sollte bei Vorliegen einer 12-Keto-Funktion deutlich (ca. 0.3 ppm [67]) zu tieferem Feld verschoben sein, die Lage des CH_3-19-Signals sollte sich dagegen nur um etwa 0.1 ppm zu tieferem Feld verschieben [67], wenn eine 3-Keto-Gruppe vorhanden ist. Bei Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren von *15* und *16* erkennt man eine Verschiebung des CH_3-19-Signals um δ = 0.08 zu tieferem Feld (δ = 0.90 auf 0.98), die Lage des CH_3-18-Signals ist dagegen unverändert (δ = 0.51).



II. b. Aufbau der Butenolid-Seitenkette ausgehend von *15*

Zum Aufbau der Cardenolid-Seitenkette wurde ein weiteres Kohlenstoffatom benötigt, das mit Hilfe der Wittig-Reaktion eingeführt werden sollte. Es erschien für den weiteren Verlauf der Synthese sinnvoll, das Kohlenstoffatom gleich in einer oxidierten Form einzubauen, um später weitere Reaktionsschritte einzusparen.

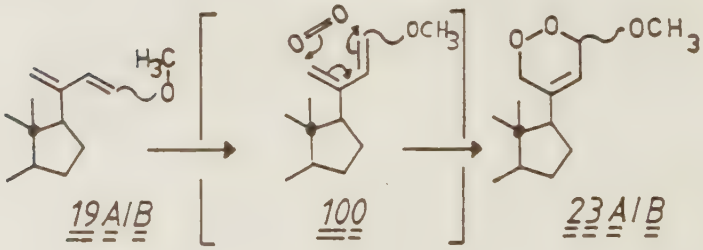
Die Umsetzung von *15* mit einem aus Methoxymethylen-triphenylphosphoniumchlorid und einer Base gewonnenen Ylid sollte beide Bedingungen erfüllen. Wittig und Mitarbeiter [68] hatten dieses Reagenz erfolgreich zur Darstellung von Enolethern aus Ketonen eingesetzt.



Im Falle von *15* wurde die Reaktion in Diethylether bei -25°C mit Kalium-tert-butylat als Base durchgeführt. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung des auf Raumtemperatur erwärmten Reaktionsgemisches zeigte die Bildung zweier Produkte an, die polarer waren als *15*. Die Produkte konnten wegen ihrer Empfindlichkeit [69] nicht rein erhalten werden. Mit Hilfe spektroskopischer Methoden wurde aber die Bildung von *19A/B* im Reaktionsgemisch nachgewiesen.

Über die [4+2]-Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff an Dienolether liegen nur wenige Arbeiten vor [70]. Bei den bisher untersuchten aromatischen Modellsystemen wurden nach der Cycloaddition eine Reihe von Folgereaktionen beobachtet. Die weiteren Reaktionen waren aber durch die Eigenheiten der gewählten Systeme verursacht worden und konnten bei Einsatz von *19A/B* nicht stattfinden.

Folgender Reaktionsverlauf war zu erwarten :



19A/B *100* *23A/B*

C-21 und C-23 sollten nach erfolgter Reaktion bereits die für den Butenolidring benötigten Sauerstoffunktionen besitzen, auch die C=C-Bindung würde sich in der richtigen Position befinden.

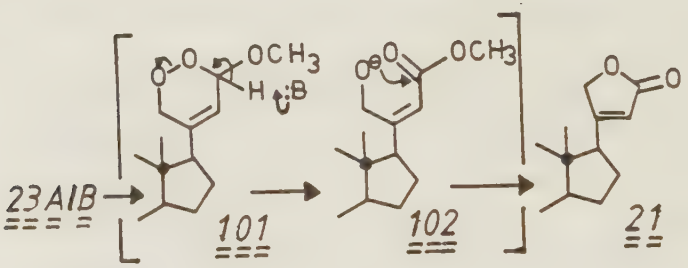
Die im Reaktionsgemisch der Wittig-Reaktion enthaltenen *19A/B* wurden in Methylenchlorid mit Singulett-Sauerstoff [71], der photolytisch mit Bengalrosa B als Sensibilisator erzeugt wurde, umgesetzt. Dünnschichtchromatographische Untersuchung zeigte, daß *19A/B* rasch zu einem polareren Produkt abreagiert hatten. Beim Versuch, die an C-23 isomeren *23A/B* mit Hilfe der Säulenchromatographie zu isolieren, wurden nur polarere Produkte als *23A/B* erhalten, unter denen sich auch *21* befand.

Ein vom Reaktionsgemisch der Singulett-Sauerstoff-Reaktion vor der Aufarbeitung aufgenommenes ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte die für Struktur *23A/B* erwarteten Signale : zwei Singuletts bei δ = 4.05 und 4.15 für die Methoxy-Gruppen der beiden 23-Isomeren (zum Vergleich die Lage der entsprechenden Signale bei *19A/B*: δ = 4.42 und 3.48) und je ein Multiplett für die Methinprotonen an C-23 (δ = 4.90) und C-20 (δ = 5.45). Die Lage der

Methylenprotonen an C-21 konnte dagegen im Multiplettkomplex bei δ = 3.70 - 4.60 nicht genau angegeben werden. Die Bezifferung der Kohlenstoffatome in der 17β-Seitenkette erfolgte in Anlehnung an die Cardenolidnomenklatur.

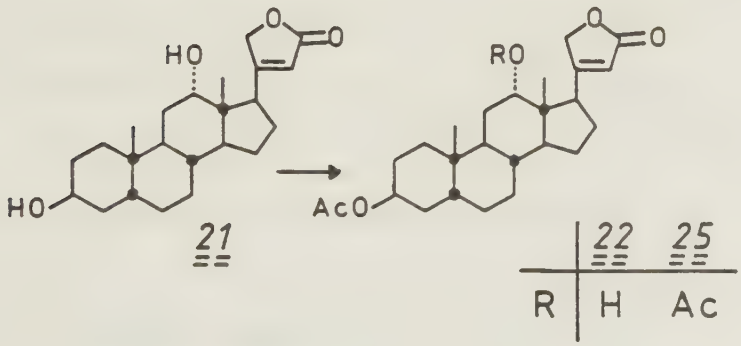
Da *23A/B* nicht rein isoliert werden konnten, wurde bei weiteren Ansätzen sofort nach der Singulett-Sauerstoff-Reaktion mit Triethylamin umgesetzt. *21* konnte in einer Ausbeute von 52% (bezogen auf *15*) gewonnen werden.

Für den Verlauf der Umsetzung von *23A/B* mit Base wird folgender Mechanismus angenommen :



Nach Abstraktion des Protons von C-23 erfolgt eine Öffnung der Peroxidgruppierung zu *102*, durch intramolekularen Angriff des Alkoholat-Ions wird anschließend das Lacton gebildet.

Ohne Zusatz eines Katalysators (wie z.B. 4-Dimethylaminopyridin) wurde nun versucht, selektiv die 3ß-OH-Gruppe von *21* zu acetylieren. Da beide Alkoholgruppen axial ständig sind, sollte allein die bessere sterische Zugänglichkeit eine Acetylierung an C-3 vor der an C-12 ermöglichen. Die Reaktion lieferte leider nur 64% des gewünschten *22* neben 8% des Diacetats *25*:

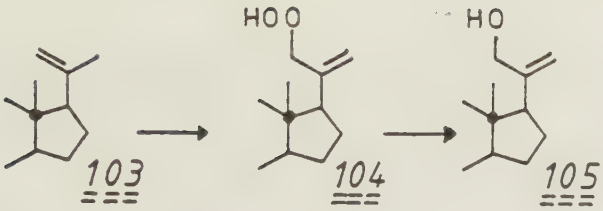


C. III. Allyloxidation von 4 mit Singulett-Sauerstoff und Synthese des 14α-Cardenolids 22 aus 17

a. Funktionalisierung von CH_3-21 mit der Singulett-Sauerstoff-Reaktion

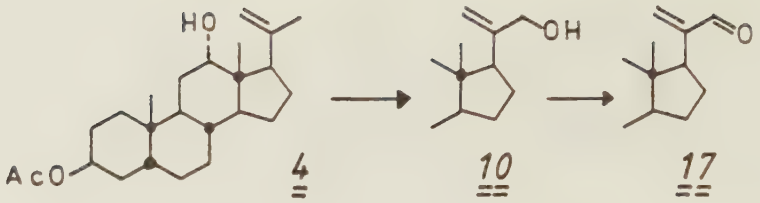
Der unter C. II. beschriebene Syntheseweg für weist einige Schwachstellen auf : Die nach der Konfigurationsumkehr an C-3 vorhandene Schutzfunktion (4) geht durch die Umsetzung mit Aluminium-isopropylat verloren. Dadurch wurde ein zusätzlicher, selektiver Acetylierungsschritt (21 nach 22) erforderlich, der auf dieser fortgeschrittenen Stufe des Syntheseweges nur mäßige Ausbeuten lieferte. Außerdem war die Durchführung der Wittig-Reaktion nicht problemlos : Die vollständige Bildung des Ylids konnte wegen des heterogenen Systems in Ether nicht kontrolliert werden; das führte zu schlecht reproduzierbaren Ergebnissen.

Eine Alternative zur Darstellung von Allylalkoholen mit dem Epoxidverfahren besteht in der Umsetzung von Olefinen mit Singulett-Sauerstoff [68] (En-Reaktion) und nachfolgender Reduktion des primär gebildeten Hydroperoxids 104 zu 105.



Aus der Literatur ist bekannt, daß disubstituierte Alkene mit Singulett-Sauerstoff nur schlecht eine En-Reaktion eingehen [72]. Eine Folge davon sind lange Reaktionszeiten, die auch bei der Umsetzung von 4 erforderlich waren. Ein günstiges Verhältnis von Reaktionszeit zu Umsatz wurde bei Versuchen mit einer Dauer von etwa 10 bis 16 Stunden erhalten. Kürzere Reaktionszeiten ergaben zu geringe Umsätze, während Langzeitversuche (bis zu zwei Tagen) den Umsatz nicht nennenswert steigerten.

Aceton war, wie Voruntersuchungen gezeigt hatten, das am besten geeignete Lösungsmittel für die gewünschte Umsetzung. Als Sensibilisatoren für die Singulett-Sauerstoff-Bildung wurden sowohl Methylenblau B als auch meso-Tetraphenylporphin eingesetzt. Neben dem erwarteten 10 wurde auch 17 nach Umsetzung des Reaktionsansatzes mit Natriumiodid und säulenchromatographischer Trennung erhalten.



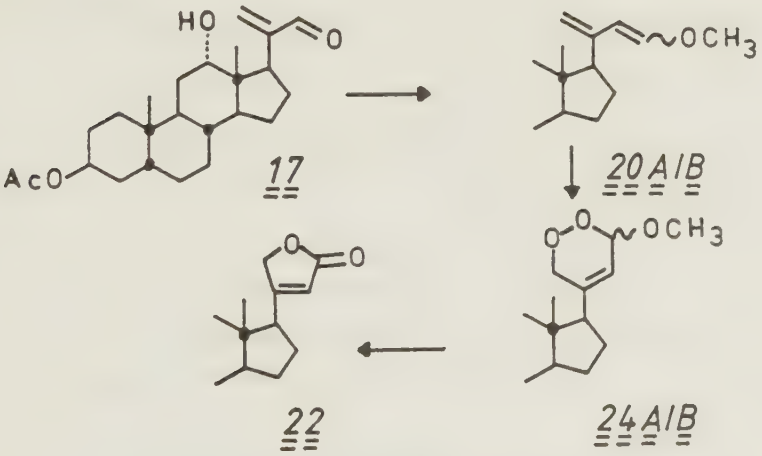
4 10 17

Auffallend ist das unterschiedliche Verhältnis der isolierten Reaktionsprodukte 10 und 17 bei Verwendung der beiden Sensibilisatoren : Der Tetraphenylporphin-Ansatz ergab 60% 10 und nur 3% 17, während bei Verwendung von Methylenblau neben 36% 10 24% des Folgeproduktes 17 isoliert wurden. Methylenblau ließ sich auf Grund seiner Polarität leicht von den Produkten abtrennen, lieferte aber im Gegensatz zum Porphin wesentlich mehr Nebenprodukte (insgesamt 14%).

Durch Mangandioxidreaktion wurde 17 aus 10 in einer Ausbeute von 88% dargestellt. Weiterhin konnte 17 durch selektive Acetylierung an C-3 des unter Abschnitt C. II. beschriebenen 15 in nahezu quantitativer Ausbeute gewonnen werden.

III. b. Aufbau des Butenolidringes ausgehend von 17

Der Butenolidring wurde nun mit dem bereits bei der Bildung von 21 aus 15 (Abschnitt C. II.) beschriebenen Verfahren - Wittig-Reaktion, Singulett-Sauerstoff-Reaktion und anschließende Umsetzung mit Base - aufgebaut :



Die Zwischenstufen 20A/B und 24A/B wurden wegen der unter C. II. beschriebenen Schwierigkeiten nicht

isoliert, die Umsetzungen wurden mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie verfolgt.

Ein Experiment, bei dem die Wittig-Reaktion in Diethylether mit Kalium-tert-butylat als Base durchgeführt wurde, erbrachte über die drei Reaktionsschritte eine Ausbeute von 57% *22*, bezogen auf *17*. Die schlechte Reproduzierbarkeit dieses Versuches war Anlaß für weitere Untersuchungen der Wittig-Reaktion.

Verwendet man Tetrahydrofuran als Lösungsmittel und Butyllithium als Base [73], so erhält man bei -60°C eine klare, tiefrote Lösung. Das Methoxymethylen-triphenylphosphoniumchlorid ist in Tetrahydrofuran nicht löslich, so daß die Lösung aus dem vollständig gebildeten Ylid bestehen muß [74]. Diese Reaktion ergab aber nur enttäuschende 31% *22*.

Bei den zwei bisher beschriebenen Methoden wurde auf der Stufe der empfindlichen Dienolether ein Lösungsmittelwechsel von Ethern zu Methylenchlorid (für die Cycloaddition von Singulett-Sauerstoff) durchgeführt.

Boden [75] berichtet über die Möglichkeit, unter Verwendung der Phasentransfer-Katalyse [76] (hier : flüssig / fest) Methylenchlorid als Lösungsmittel für

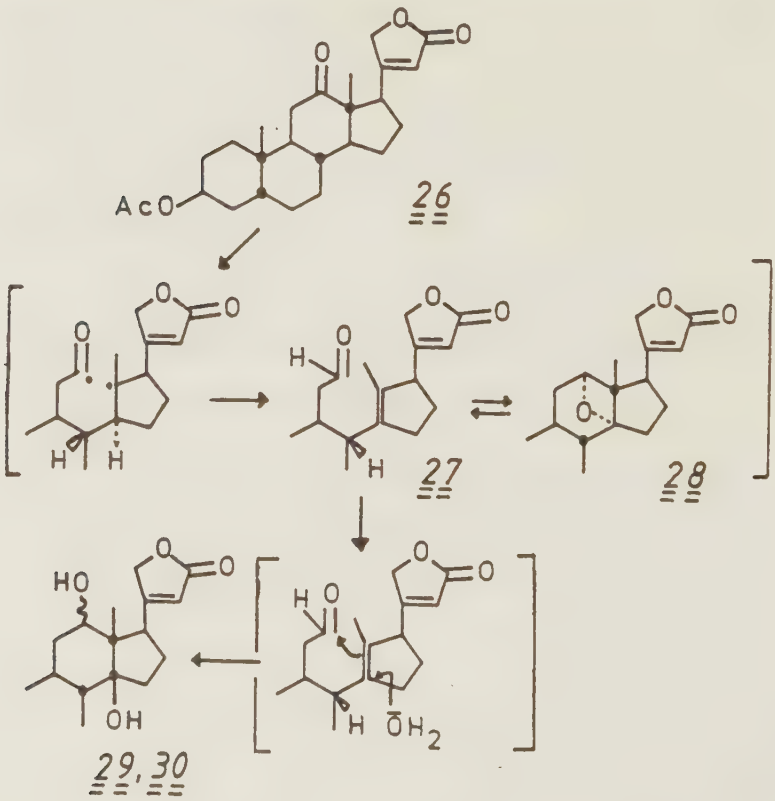
die Wittig-Reaktion einzusetzen.

Als Base wurde Kalium-tert-butylat eingesetzt; die Reaktion wurde in Gegenwart von 18-Krone-6 [76] durchgeführt. Mit Hilfe dieser Methode konnten 66% Ausbeute an *22*, bezogen auf *17*, erhalten werden.

Von den drei durchgeführten Methoden ist die zuletzt geschilderte Variante die günstigste.

IV. Synthese von Digoxigenin (31) und 12-Epidigoxigenin (32) aus 22

22 ließ sich ohne Schwierigkeiten mit Pyridiniumchlorochromat [77] zu 26 oxidieren. Nun stand ein System zur Verfügung, bei dem das unter C. I. diskutierte neue Verfahren zur Einführung der 14β-OH-Gruppe eingesetzt werden konnte :



In den bisher untersuchten Systemen [45,54] wurde nach der Photolyse jeweils ein Gemisch des entsprechenden Secoaldehyds und eines Oxetans vom Typ *28* beobachtet. Die Oxetanbildung ist durch photochemische Umsetzung des Secoaldehyds in einer intramolekularen Paterno-Büchi-Reaktion [78] erklärbar. Bei längeren Photolysezeiten wurde überwiegend das Oxetan gefunden.

Die in Dioxan [54,52] oder Tetrahydrofuran [45] durchgeführten Photolysen ergaben immer polarere Nebenprodukte. Weitere Untersuchungen in der Digitanolreihe [49] zeigten, daß Methylenchlorid für die Umsetzung besser geeignet ist.

Bei der anschließenden essigsäurekatalysierten Umsetzung mit Wasser als Nucleophil wurde beobachtet, daß zunächst das Oxetan in einer raschen Reaktion zum Secoaldehyd isomerisierte [79]; die Prins-Reaktion [50] zu den an C-12 isomeren 12,14ß-Diolen erfolgte dagegen recht langsam [45,51,54]. Das saure Reaktionsmedium verursachte als Nebenreaktion die Bildung der entsprechenden Δ^{14}-Olefine durch Eliminierung der 14ß-OH-Gruppe, so daß drastische Bedingungen während der Durchführung der Reaktion vermieden werden müssen.

Durch Zusatz von Trifluoressigsäure [49] zum Essigsäure-Wasser-Solvolysegemisch konnten kürzere Reaktionszeiten und bessere Ausbeuten erzielt werden.

Diese Erfahrungen wurden bei der Umsetzung von *26* genutzt : *26* wurde in Methylenchlorid 30 Minuten mit UV-Licht bestrahlt und ergab *27* und *28*. In den für die dünnschichtchromatographische Untersuchung verwendeten Petrolether/Essigester und Petrolether/Aceton-Laufmittelsystemen besitzen *26* und *27* den gleichen R_f-Wert (vgl. aber Abschnitt C. V.).

Die Bildung des polareren *28* war hier unerheblich, da sowohl *27* als auch *28* zu *29* und *30* abreagieren sollten.

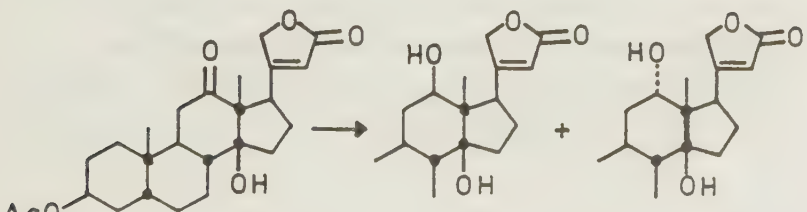
Das Spektrum der Hg-Hochdrucklampe wurde durch ein Pyrexfilter auf den Bereich über 300 nm beschränkt, um Nebenreaktionen des Butenolidringes (λ_{max} = 220 nm) zu vermeiden. Auf die Isolierung von *27* und *28* wurde auf Grund der zur Verfügung stehenden, geringen Substanzmengen und des gut untersuchten Reaktionsverlaufs verzichtet.

Das Photolysegemisch wurde nach Abdampfen von Methylenchlorid sofort in Tetrahydrofuran gelöst und mit einem 2.5:1:1-Gemisch von Essigsäure, Trifluoressigsäure

und Wasser umgesetzt. Die Reaktion ist aber sehr temperaturabhängig : Bei 10°C wurden mehrere Tage benötigt, ohne daß eine vollständige Umsetzung erzielt werden konnte; Reaktionen bei 20°C ergaben bereits einen erheblichen Anteil an unpolaren Nebenprodukten. Als günstige Reaktionstemperatur wurde 15°C ermittelt.

Bezogen auf *26* betrug die Ausbeute an Digoxygenin-3-acetat (*29*) 28%, das 12-Epimere *30* konnte in 44-prozentiger Ausbeute isoliert werden. Außerdem wurden 23% unpolarere Produkte als *29* und *30* erhalten, die nicht näher untersucht wurden, die aber in Analogie zu früheren Ergebnissen vermutlich die Δ^{14}-Derivate von *29* und *30* sind.

Um die Strukturen von *29* und *30* zu untermauern, wurden aus natürlichem Digoxin (*49*) Vergleichsproben hergestellt : Nach Sawlewics und Meyer [80] wurde Digoxigenon-3-acetat (*106*) dargestellt, das mit tris-(tert-Butoxy)-Aluminiumhydrid zu *29* und *30* reduziert wurde :



106 *29* *30*

29 wurde bereits von Yamada [81] beschrieben, *30* war dagegen bisher nicht bekannt. Die Identität der aus der hier beschriebenen Synthese und der aus natürlichem Digoxin erhaltenen *29* und *30* wurde spektroskopisch und durch Mischschmelzpunkte gesichert.

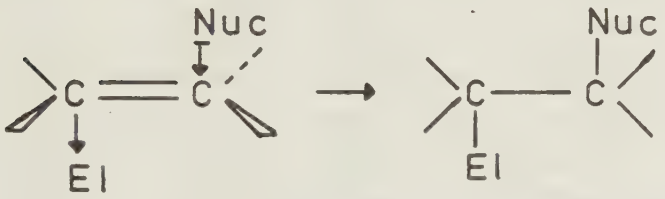
In den Massenspektren von *29* und *30* treten Ionen mit hoher Intensität bei m/z = 201 und 203 auf. Ein zu diesen Ionen führendes Fragmentierungsschema wurde von Pettit und Mitarbeitern [82] in ihrer massenspektrometrischen Untersuchung von Cardenoliden angegeben (vgl. Experimenteller Teil : Ionen f und g).

Aus den 3-Acetaten *29* und *30* konnten *31* und *32* durch milde,saure Hydrolyse gewonnen werden. Die Identität von *31* und *32* mit authentischen Proben [80] wurde jeweils mit Hilfe der Mischschmelzpunkte nachgewiesen.

Das bisher geschilderte Verfahren stellt die erste vollständige Synthese von Digoxigenin (*31*), ausgehend von einer anderen Steroidklasse, vor. Ausgehend von einer gut zugänglichen Verbindung (*1*) konnte das Zielmolekül in relativ wenigen Syntheseschritten dargestellt werden.

V. Synthese von Digitoxigenin (36) aus 26

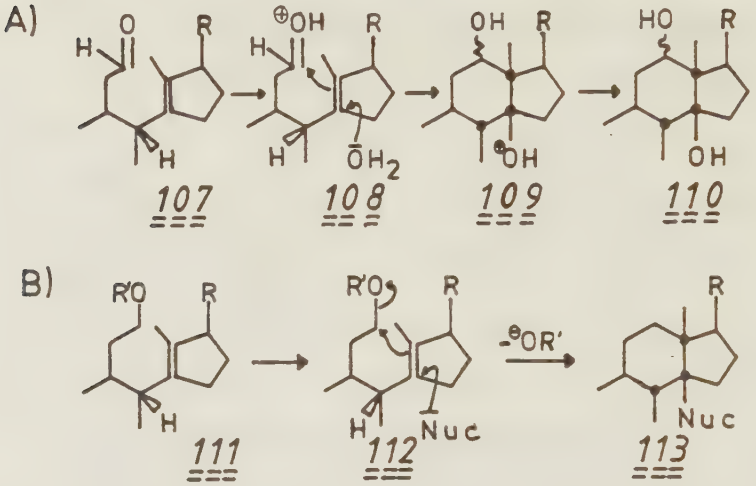
In der folgenden Abbildung ist noch einmal der schematische Verlauf der Prins-Reaktion [50] dargestellt :



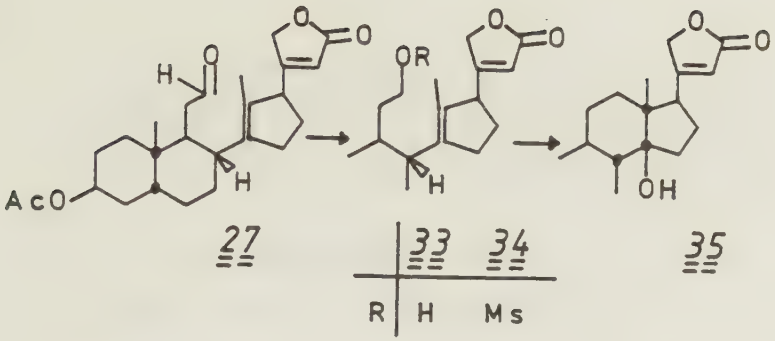
Bisher wurden Wasser als Nucleophil (Nuc) und die Aldehydgruppe an C-12 als Elektrophil (El) verwendet. Die potentiellen Möglichkeiten dieser säurekatalysierten anti-Addition an eine C=C-Bindung für die Synthese sind aber damit keineswegs erschöpft : So konnte an einem Modellsystem gezeigt werden, daß durch Verwendung von Methanol als Nucleophil der Zugang zu 14ß-Methoxy-Steroiden geöffnet ist [3].

Durch Variation des Elektrophils konnten Verbindungen erhalten werden, die an C-12 keine funktionelle Gruppe besitzen. Folgendes Schema belegt die vergleich-

baren Mechanismen der Umsetzungen in der bisher beschriebenen (A) und in der variierten Form (B) :



Um zu einer Verbindung mit Partialstruktur *111* und einer guten Abgangsgruppe $R'O^-$ zu gelangen, sollte der aus der Photolyse von *26* erhaltene Secoaldehyd *27* mit Natriumborhydrid zu *33* reduziert und dann mesyliert werden (*34*: Ms = CH_3SO_2). *34* sollte anschließend nach Masamune und Mitarbeitern [83] mit Oxalsäure in Aceton-Wassergemischen umgesetzt werden und Digitoxigenin-3-acetat (*35*) liefern :



27 | 33 34 | 35

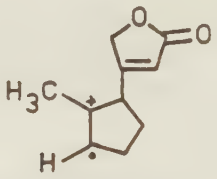
R	H	Ms

Die Dauer der Photolyse von 26 sollte so gewählt werden, daß 26 gerade vollständig abreagiert hat, um die weitere Reaktion von 26 zu 27 (s. Abschnitt C. IV.) weitgehend zu vermeiden, was aber nicht vollständig gelang. Zur dünnschichtchromatographischen Kontrolle der Reaktion wurde als Laufmittel ein Gemisch von Methylenchlorid-Petrolether-Methanol im Verhältnis 10:9:1 eingesetzt; in diesem System war bei dreimaliger Entwicklung 27 etwas polarer als 26 (vgl. Abschnitt C. IV.).

Die Photolysemischung wurde ohne Aufarbeitung bei Raumtemperatur mit Natriumborhydrid versetzt. Die Ausbeute an 33 betrug 65% bezogen auf 26. Es wurden zwei weitere Produkte beobachtet, von denen eins chromatographisch mit Alkohol 22 identisch war, das andere ist vermutlich das 12-Epimere von 22; beide Produkte entstehen wahrscheinlich aus nicht vollständig umgesetzten 26.

Im Massenspektrum von 33 ist m/z = 164 der Basispeak. Pettit [84] gab c als wahrscheinliches Fragmention in der Cardenolidreihe an :

c:



Die Umsetzung von 33 mit Methansulfonylchlorid wurde nur chromatographisch verfolgt. Das instabile Mesylat 34 wurde sofort der Solvolyse mit 0.2 M Oxalsäure in Aceton/Wasser = 1 : 2 bei 50°C unterworfen. Bezogen auf 33 konnten 52% des Digitoxigenin-3-acetats (35) isoliert werden. Durch Acetylierung von authentischem Digitoxigenin (36) wurde eine Vergleichsprobe dargestellt. Der Mischschmelzpunkt von 35 mit dieser Vergleichsprobe zeigte keine Depression.

Die säurekatalysierte Hydrolyse des 3-Acetats 35 zu Digitoxigenin (36) wurde bereits in der Literatur beschrieben [25].

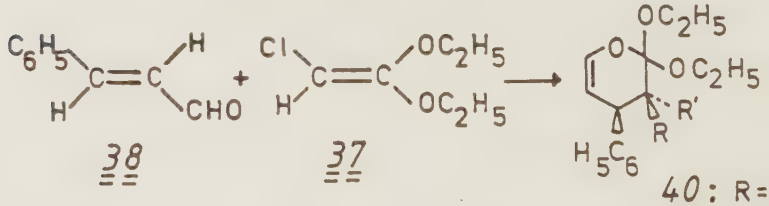
Die in diesem Abschnitt geschilderte Variante erweitert das Verfahren zur Einführung der 14ß-OH-Gruppe um die Möglichkeit, auch an C-12 unsubstituierte 14ß-Steroide darstellen zu können. Wie bereits erwähnt, besteht außerdem die Möglichkeit, in 14ß-Position andere Nucleophile als die Hydroxy-Funktion einzubauen.

VI. Cycloadditionsreaktionen von Chlorketen-diethylacetal (37) mit α,β-ungesättigten Aldehyden

a. Umsetzungen mit Zimtaldehyd (38) als Modellverbindung

Um Erfahrungen mit der unter C.I.d. beschriebenen Cycloaddition sammeln zu können, wurden zunächst Versuche mit Zimtaldehyd (38) als Modellverbindung [85] durchgeführt. Chlorketen-dimethylacetal wurde durch das entsprechende Diethylacetal 37 ersetzt, das leicht aus Dichloracetaldehyd-diethylacetal (*) und Kalium-tert-butylat zugänglich ist. Das Reagenz wurde wegen seiner Polymerisationsempfindlichkeit jeweils frisch hergestellt. Um Polymerisation während der Umsetzung zu vermeiden, wurde etwas Hydrochinon zugesetzt.

Bei der Reaktion von 37 und 38 in Toluol [86] konnten nach 16 Stunden bei 180°C (geschlossenes Gefäß) die erwarteten 40 und 41 erhalten werden :

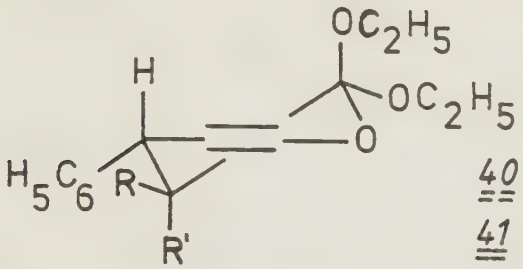


38 + 37 → 40 : R=H, R'=Cl ; 41 : R=Cl, R'=H

(*) : EGA-Chemie

Das cis-Produkt 41 ist sehr instabil und wurde vermutlich deshalb von Bélanger und Brassard [85] nicht isoliert.

In den 80MHz-^{1}H-NMR-Spektren betrug die Kopplungskonstante für die Kopplung zwischen 4-H und 5-H bei 40 9 Hz, bei 41 dagegen 6 Hz, diese Werte stimmen mit den zu erwartenden Werten für die trans- bzw. cis-Konfiguration im Sechsring überein [87]. 4-H muß mit 3-H einen Winkel von etwa 90° bilden, denn J_{3-4} hat den Wert 0.



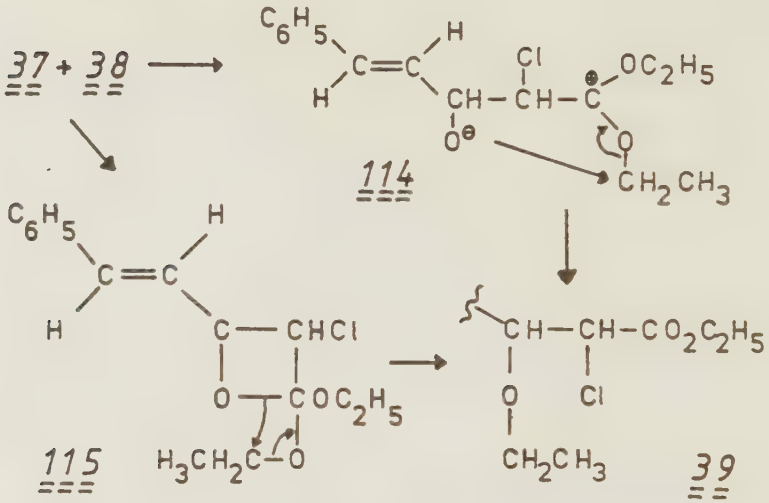
40 : R = Cl, R' = H

41 : R = H, R' = Cl

Als weiteres Produkt wurde eine Verbindung isoliert, deren spektroskopische Eigenschaften mit Struktur 42 übereinstimmen. Dieses Ergebnis war zunächst nicht erklärbar.

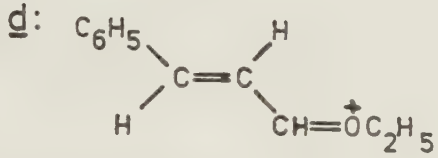
Bei einem weiteren Experiment, das bei 150°C durchgeführt uns das nach sechs Stunden abgebrochen

wurde, konnte als weiteres Produkt *39* erhalten werden. Die Bildung von *39* kann durch eine zunächst stattfindende [2+2]-Cycloaddition (*115*) oder Durchlaufen einer dipolaren Zwischenstufe (*114*) und anschließender Umlagerung erklärt werden :



42 entsteht anschließend durch Abspaltung eines Ethanolmoleküls aus *39*.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 39 weist unterschiedliche Signale für die beiden Ethylgruppen auf; die chemische Verschiebung der Methylengruppe (δ = 3.30 - 3.90 und δ = 4.00 - 4.35) deutet auf Vorliegen je einer Ether- und einer Estergruppe hin. Das erhaltene Produkt ist, wie das Spektrum belegt, ein Isomerengemisch. Im Massenspektrum bildet m/z = 161 den Basispeak, er wird wahrscheinlich durch das stabile Fragmention d verursacht :



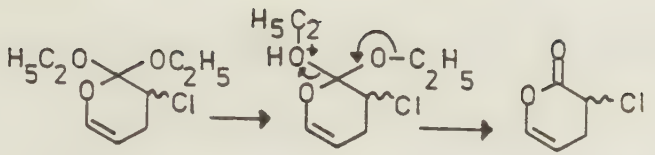
Im IR-Spektrum von 39 liegt die Carbonylbande bei 1740 cm^{-1}, dieser Wert ist für gesättigte Ester normal. Im IR-Spektrum von 42 verschiebt sich diese Bande nach 1710 cm^{-1} : ein weiterer Nachweis für die nun vorliegende Konjugation mit einer C=C-Bindung.

Bei Verwendung eines polaren Lösungsmittels sollte eine über eine dipolare Zwischenstufe verlaufende Reaktion bevorzugt werden. Die Umsetzung wurde unter

gleichen Bedingungen in Acetonitril und in Toluol durchgeführt. Aus dem Acetonitril-Ansatz wurde als einziges Produkt *42* isoliert (Reaktionsdauer 46 Stunden), während in Toluol auch die Orthoester *40* und *41* entstanden. Das Ergebnis verstärkt die Vermutung, das *39* bevorzugt über Zwischenstufe *114* gebildet wird.

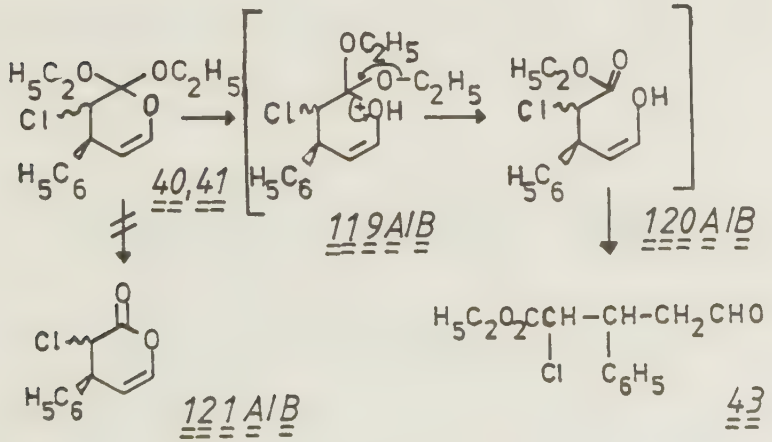
Weiterhin wurde versucht, die Reaktion unter hohem Druck [88] bei niedriger Temperatur (50°C) durchzuführen. Trotz einer Reaktionsdauer von etwa zwei Tagen wurde bei nur 24-prozentigem Umsatz ausschließlich ein Gemisch von *39* und *42* erhalten. Die Bildung von *40* und *41* war chromatographisch nicht nachweisbar.

Da sich die Cycloadditionsprodukte vom Typ *116A/B* als labil erwiesen, wurde der zunächst geplante Syntheseweg in der unter C.I.d. diskutierten Weise verändert : Durch Umsetzung der Orthoester mit Säure sollte versucht werden, zu den stabileren Chlorlactonen vom Typ *118A/B* zu gelangen, um auf dieser Stufe beim entsprechenden Steroidderivat die Oxidation zur 12-Keto-Verbindung und die anschließende Photolyse durchführen zu können :



116 A/B 117 A/B 118 A/B

Bei der nachfolgenden Umsetzung eines Cycloadditionsansatzes von 37 und 38 (in Toluol) mit Salzsäure [89] wurden aber nicht die erwarteten 121 A/B erhalten. Isoliert wurde neben polaren Produkten in schlechter Ausbeute ein Produkt mit Struktur 43, dessen Bildung durch primäre Protonierung des Ring-Sauerstoff-Atoms, Ringöffnung und anschließende Tautomerisierung erklärt werden kann :

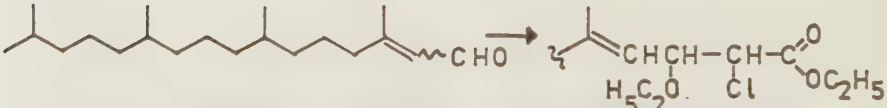


40,41 119 A/B 120 A/B 121 A/B 43

VI. b. Umsetzung mit Phytal (44) als Modellverbindung

Um die Cycloaddition ohne den möglicherweise vorhandenen Einfluß eines aromatischen Substituenten zu erproben, wurde Phytal (44) als Modellverbindung eingesetzt. Durch Pyridiniumchlorochromat-Oxidation [77] wurde ein E-,Z-Gemisch von 44 aus käuflichem E-,Z-Phytolgemisch dargestellt.

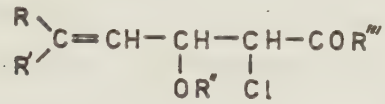
Die Reaktion von 44 und 37 wurde in Toloul bei 150°C (Druckgefäß) durchgeführt. Es konnten zwei Stereoisomerengemische der Konstitution 45 erhalten werden. Die Bildung von 45 kann in Analogie zur Bildung von 39 in der Zimtaldehydreihe interpretiert werden.



44 45

Bei der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Untersuchung von 45 konnte durch Entkopplungsexperimente gezeigt werden, daß das Proton bei δ = 4.43 (3-H) mit dem bei δ = 4.12 (2-H) und dem bei δ = 5.06 (4-H) gekoppelt ist. Berechnung der chemischen Verschiebung [91] ergab für die

Protonen an C-2, C-3 und C-4 die Werte δ = 4.2, 3.8 und 5.39; im Produkt 45 sollte demnach die Partialstruktur 122 vorhanden sein :



122

Für eines der Isomerengemische von 45 (Stereoisomerengemisch 45A) wurde ein ^{13}C-NMR-Spektrum angefertigt. Die Multiplizitäten der einzelnen Kohlenstoffatome wurde mit Hilfe eines neuen Verfahrens bestimmt (Methode der J-gekoppelten Spinechos [92]). Das ^{13}C-NMR-Spektrum zeigte gute Übereinstimmung mit den für Struktur 45 zu erwartenden Signalen.

In den Massenspektren von 45A und 45B bildete das Fragmention e, das analog zum entsprechenden Ion d (Verbindung 39) in der Zimtaldehydreihe formuliert wurde, den Basispeak :

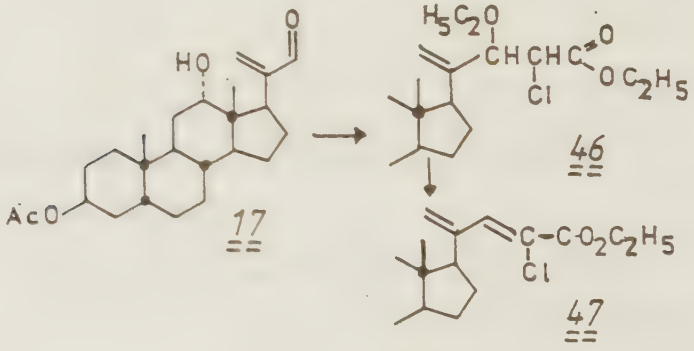
e:

Die 40 und 41 entsprechenden Orthoester wurden nicht erhalten.

VI. c. Cycloadditionsreaktion von 17

17 wurde bei 150°C ohne Zusatz eines Lösungsmittels [55,86] mit 37 umgesetzt. Die Reaktion führte laut dünnschichtchromatographischer Untersuchung zu mindestens sechs bis acht Produkten. Als "Hauptprodukte" konnten 46 und 47 in Ausbeuten von 14 bzw. 23% isoliert werden. Die von 46 und 47 gewonnenen spektroskopischen Daten reichen für eine fundierte Strukturzuordnung nicht aus. Die Massenspektren zeigten die Instabilität der Produkte bei den Temperaturen im Einlaßsystem (250 - 300°C) [90].

Unter Berücksichtigung der ^{1}H-NMR-Spektren und den aus den Umsetzungen der Modellsubstanzen gewonnenen Erkenntnissen sind für 46 und 47 vermutlich folgende Strukturen zu diskutieren :



Im ^{1}H-NMR-Spektrum von 46 sind die Signale zweier unterschiedlicher Ethylgruppen zu sehen, die auf das Vorhandensein je einer Ether- (t bei δ = 1.27, q bei δ = 3.73) und einer Estergruppe (t bei δ =1.35, Multiplettkomplex im Bereich δ = 4.00 - 4.40) schließen lassen. Die Integration im Bereich δ = 4.00 - 4.40 ergab das Vorliegen von vier bis fünf Wasserstoffatomen mit dieser chemischen Verschiebung : Außer den Methylenprotonen der Esterethylgruppe und dem 12β-H sollten auch die Protonen an C-22 und C-23 in diesem Bereich liegen [91]. Signale bei δ = 5.06 und 5.27 könnten durch die Methylenprotonen an C-21 verursacht sein.

Nur Signale für eine Esterethylgruppe weist das ^{1}H-NMR-Spektrum von 47 auf (t bei δ = 1.33, Multiplettkomplex bei δ = 4.00 - 4.40). Die Methylengruppe an C-21 könnte für die Signale bei δ = 4.69 und 5.05 verantwortlich sein. Das Singulett bei δ = 6.24 müßte dann das Signal für das Proton an C-22 sein. Die Berechnung [91] der Lage von 22-H unter Annahme einer cis-Position zum Chloratom ergibt δ = 6.89.

VI. d. Wertung

Die Cycloaddition von Chlorketen-diethylacetal (37) an α,β-ungesättigte Aldehyde ermöglichte nicht den erwarteten, leichten Zugang zu α-Pyronen. Ob dies durch die Verwendung von 37 anstelle des entsprechenden Dimethylacetals, durch ungünstig gewählte Reaktionsbedingungen oder durch strukturell bedingte Eigenschaften der umgesetzten Aldehyde verursacht wurde, konnte bisher nicht ermittelt werden.

D. Experimenteller Teil

Die Aufnahme der 90-MHz- und der 250 MHz-^{1}H-NMR-Spektren führten Herr Dr. W. Dietrich, Frau L. Hermsdorf und Frau I. Dröge durch.

Die 80-MHz-^{1}H-NMR-Spektren wurden von Herrn H.J. Hartmann aufgenommen.

Die Aufnahme der ^{13}C-NMR-Spektren führte Herr PD Dr. H. Duddeck durch.

Die Massenspektren wurden von Herrn Dr. D. Müller gemessen.

Die CD-Messungen führte Herr U. Wagner durch.

Frau Dipl.-Chem. B. Dogan führte das Cycloadditionsexperiment unter hohem Druck durch.

Die CH-Analysen wurden von Frl. K. Bartholomäus (Abt. für Anorganische Chemie, Ruhruniversität Bochum) und von Frau I. Beetz (Mikroanalytisches Laboratorium, Kronach) angefertigt.

Mein Dank gilt allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonderen Dank schulde ich Frau Dr. Z. Milkova, die einen Teil der Synthese des Digitoxigenins durchführte, und Frl. A. Ponty, die die Vergleichsproben Digoxigenin-3-acetat und 12-Epidigoxigenin-3-acetat aus Digoxin dargestellt hat.

Eingesetzte Geräte, Methoden und Materialien

Schmelzpunkte (Schmp.) wurden auf einem Mikroskopheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert, Österreich) bestimmt.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem IR-Spektrometer der Fa. Perkin-Elmer (Modell 257). Die Lösungsmittel sind bei den Spektren jeweils vermerkt. Die Konzentration der Lösungen betrug ca 5×10^{-2} mol/l, die Schichtdicke 0.2 cm. Die Bandenlagen sind in cm^{-1} angegeben.

Zur Aufnahme der UV-Spektren wurde ein Gerät der Fa. Varian, Carry 17 verwendet.

Die ^{1}H-NMR- und ^{13}C-NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen :

T-60	der Fa. Varian	(60-MHz-^{1}H-NMR)
WP-80	der Fa. Bruker	(80-MHz-^{1}H-NMR)
WH-90	der Fa. Bruker	(90-MHz-^{1}H-NMR, 22.5-MHz-^{13}C-NMR)
WH-250	der Fa. Bruker	(250-MHz-^{1}H-NMR, 62.9-MHz-^{13}C-NMR).

Die Lösungsmittel sind jeweils angegeben. Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt in ppm-Einheiten auf der δ-Skala, die der Signalbreiten in halber Höhe ($W_{1/2}$) in Hz. Als internen Standard diente TMS.

Für die Massenspektrometrie wurden die Geräte CH 5 und 731 der Fa. Varian MAT benutzt, Elektronenenergie 70 eV.

Die CD-Messungen wurden mit einem Dichrograph Mark III der Fa. Jobin Yvon, Division d´Instruments S.A. durchgeführt.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien der Fa. Merck (Typ 60 F_{254}, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Das Laufmittelsystem ist jeweils angegeben.
Die Betrachtung der Platten erfolgte im UV (254 nm); als Ansprühreagentien dienten :

a) Molybdatophosphorsäure-Cer(IV)-sulfat [93] :
   Eine Lösung von 25 g Molybdatophosphorsäure und 10 g Cer(IV)-sulfat in einer Mischung aus 940 ml Wasser und 60 ml konz. H_2SO_4.
b) Chlorsulfonsäure/ Eisessig = 1:2 [94].

Säulenchromatographische Trennungen wurden bei großen Substanzmengen oder bei leichten Trennproblemen mit selbstgestopften Säulen (Kieselgel der Fa. Woelm, 63 - 100 µm) durchgeführt. In allen anderen Fällen wurde Kieselgel mit 40 - 63 µm (Fa. Merck) in A-Säulen (ca.8 g Kieselgel; Substanzmengen bis ca.40 mg) oder B-Säulen (ca.66 g Kieselgel) eingesetzt.

Die Substanzen wurden, falls möglich, im Laufmittel gelöst, sonst auf Kieselgel aufgezogen auf eine Vorsäule (ca. 8 - 10 g Kieselgel; 63 - 100 µm) aufgegeben und mit einer Niederdruckpumpe (CFG-Duramat; 0 - 3 bar) eluiert.

Lösungsmittel : Tetrahydrofuran (THF) und Diethylether wurden jeweils frisch über "DRI-NA" (Fa. Baker) destilliert; falls erforderlich, wurde anschließend über $LiAlH_4$ getrocknet. Toluol wurde über "DRI-NA" getrocknet und anschließend über Molekularsieb aufbewahrt. Essigester wurde über CaH_2 getrocknet. Die Bezeichnung Petrolether bezieht sich auf die zwischen 60 - 80°C siedende Fraktion.

I. Darstellung von 15 über den Epoxidweg

1.) Darstellung von (20R,S)-20,21-Epoxy-20-methyl-5-pregnan-3β,12α-diol-3-acetat (6A/B) :

561 mg (1.50 mmol) 4 und 305 mg (1.55 mmol) m-Chlorperbenzoesäure (85 proz., Merck-Schuchardt) wurden in 20 ml absol. Methylenchlorid 2 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde je dreimal mit je 10 ml 5 proz. $NaHCO_3$-Lösung, H_2O und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Auf Versetzen mit $Na_2S_2O_3$-Lösung wurde verzichtet, da keine überschüssige m-Chlorperbenzoesäure nachweisbar war. Die org. Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingedampft.
Der Rückstand wurde aus Aceton/H_2O umkristallisiert. Es wurden 508 mg (86%) der beiden Diastereomeren 6A und 6B erhalten. Das Isomerenverhältnis (bestimmt aus der Integration bzw. dem Peakhöhenverhältnis) betrug laut ^{1}H-NMR-Spektrum ca. 45:55 (s bei δ = 1.37 und 0.77 : 1.30 und 0.72). 6A und 6B konnten nicht getrennt werden. Eine Zuordnung nach 20R oder S wurde nicht durchgeführt.

Schmp. : 191 - 192.5°C (aus Aceton/H_2O).

IR ($CHCl_3$) : 3600 - 3300 (O-H); 1720 (C=O); 1260 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.72 und 0.77 (je 1 s, CH_3-18, 2 Isomere); 0.90 (s, CH_3-19); 1.30 und 1.37 (je 1 s, CH_3-22, 2 Isomere); 1.93 (s, 3β-OAc); 2.00 - 2.70 (m, CH_2-21, 17α-H und ein nicht zugeordnetes H, vermtl. OH); 3.87 (m, $W_{1/2}$ = 10 Hz, 12β-H); 4.90 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 3α-H).
Isomerenverhältnis : 1.37 und 0.77 45%
1.30 und 0.72 55%.

MS : m/z (% rel. Int.) = 390 (17, M^+); 375 (9); 372 (47, $|M - H_2O|^+$); 360 (3); 357 (7); 342 (3); 330 (5, $|M - AcOH|^+$); 328 (8, $|M - H_2C{=}CHOH - H_2O|^+$); 315 (4); 312 (17, $|M - AcOH - H_2O|^+$); 300 (3); 43 (100).

$C_{24}H_{38}O_4$ (390.6) Gef. m/z 390 (M^+, MS).

2.) Umsetzung von 6A/β mit Aluminium-isopropylat

195 mg (0.5 mmol) 6A/β und 204 mg (1.0 mmol) Aluminium-isopropylat (Riedel-de Haen, Gehalt an Al : 95%) wurden 3 h in 20 ml Toluol unter Rückfluß erhitzt. Außer vollständiger Umsetzung zeigte DC (Petrolether/Essigester = 1:2, 1x entwickelt) die Bildung von 3 Haupt- und mindestens 4 Nebenprodukten an. Nach Verdünnen mit Toluol auf 50 ml und Zusatz von 30 ml Essigester zu besseren Phasentrennung wurde dreimal mit gesättigter $(NH_4)_2SO_4$-Lösung und fünfmal mit Wasser gewaschen. Die wäßrigen Phasen wurden einmal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4getrocknet und nach Filtration eingedampft. Der Rückstand wurde nach Aufziehen auf Kieselgel säulenchromatographisch getrennt (Petrolether/Essigester = 3:1, 20 g Kieselgel).
Es wurden erhalten (nach steigender Polarität geordnet) :

11.2 mg (ca.6%)	einer unbekannten Verb.
11.5 mg (6%)	10
21.6 mg (11%)	Gemisch von 10 und 5
25.5 mg (13%)	5
52.2 mg (27%)	9.

Außerdem wurden insgesamt 13.3 mg polarere Substanzen eluiert.

20-Methylen-5β-pregnan-3β,12α,21-triol-3-acetat (10)

Schmp. : 163 - 164°C (aus Aceton/H_2O).

IR (CCl_4) : 3550 - 3200 (O-H); 1715 (C=O); 1255 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.60 (s, CH_3-18); 0.95 (s, CH_3-19); 2.00 (s, 3β-OAc); 2.55 - 2.90 (m, 17α-H); 3.30 - 3.70 (m, 2 OH); 3.80 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 12β-H); 4.10 (m, $W_{1/2}$ =2 Hz, CH_2-21); 4.77 und 4.97 (je 1 m, $W_{1/2}$ = 5 Hz, CH_2-22); 4.97 (m, $W_{1/2}$ = 5 Hz, 3α-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 372 (44, $|M - H_2O|^+$); 357 (4); 354 (16, $|M - 2\ H_2O|^+$); 344 (8); 341 (8); 330 (16, $|M - AcOH|^+$); 315 (52); 314 (65); 312 (76, $|M - AcOH - H_2O|^+$); 301 (100, $|M - AcOH - CHO|^+$); 283 (40); 255 (72).

$C_{24}H_{38}O_4$ (390.6) Ber. C 73.81 H 9.81
Gef. C 73.0 H 9.8.

(E- oder Z-) 20-Methyl-5β-pregn-17-en-3β,12α,21-triol-3-acetat (5)

Schmp. : 155 - 157°C (aus Essigester/Petrolether).

IR ($CHCl_3$) : 3500 -3100 (O-H); 1720 (C=O); 1260 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.90 (s, CH_3-18); 0.97 (s, CH_3-19); 1.72 (verbreitertes s, CH_3-22); 1.97 (s, 3β-OAc); 2.50 - 3.15 (m, CH_2-16); 3.75 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 12β-H); 4.35 (m, $W_{1/2}$ = 12 Hz, CH_2-21); 5.00 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H).
Kleine Signale bei δ = 3.58 und 4.53 deuten das Vorliegen des cis/trans-Isomeren oder einer Verunreinigung an.

MS : m/z (% rel. Int.) = 390 (3, M^+); 372 (100, $|M - H_2O|^+$); 357 (7); 330 (3, $|M - AcOH|^+$); 329 (3); 312 (24, $|M - AcOH - H_2O|^+$); 297 (11); 283 (10); 255 (10).

$C_{24}H_{38}O_4$ (390.6) Gef. m/z 390 (M^+, MS).

(20R- oder S-)20-Methyl-5β-pregnan-3β,12α,21-triol-3-acetat (9)

Schmp. : 179 - 181.5°C (aus Aceton/H_2O).

IR ($CHCl_3$) : 3550 -3200 (O-H); 1720 (C=O); 1260 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.70 (s, CH_3-18); 0.90 (s, CH_3-18); 1.93 (s, 3β-OAc); 3.47 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, CH_2-21); 3.95 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 12β-H); 5.00 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 3α-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 374 (3, $|M - H_2O|^+$); 360 (1, $|M - H_2C{=}O|^+$); 332 (28, $|M - AcOH|^+$); 314 (100, $|M - AcOH - H_2O|^+$); 299 (28); 255 (88).

$C_{24}H_{40}O_4$ (392.6) Gef. m/z 374 ($|M - H_2O|^+$, MS).

3.) Umsetzung von $\underline{\underline{6A/B}}$ mit Aluminiumoxid

97.5 mg (0.25 mmol) $\underline{\underline{6A/B}}$ und 3.0 g Aluminiumoxid (Merck, 90 aktiv neutral (Aktivitätsstufe I); Korngröße 0.063 - 0.200 mm) wurden in 5 ml absol. Methylenchlorid 1 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch filtriert, der Rückstand wurde dreimal mit Methanol gewaschen. Eindampfen des Filtrats ergab 72.7 mg Substanz; der Rest blieb an Aluminiumoxid gebunden. Nach Aufziehen auf Kieselgel wurde der Rückstand säulenchromatographisch getrennt. (Petrolether/Aceton = 10:1; B-Säule).
Es wurden erhalten (nach steigender Polarität geordnet) :

21.2 mg (22%)	$\underline{\underline{8A}}$
12.5 mg (13%)	Gemisch aus $\underline{\underline{8A}}$ und $\underline{\underline{8B}}$
18.1 mg (19%)	$\underline{\underline{8B}}$

Außerdem wurden 17.7 mg polarere Produkte erhalten.

(20R)-3β-Acetoxy-12α-hydroxy-20-methyl-5β-pregnan-21-al (*84*)

84 konnte nicht kristallin erhalten werden.

IR ($CHCl_3$) : 3600 -3300 (O-H); 1710 (C=O); 1260 cm^{-1} (C-O).

CD (Acetonitril) : λ_{max} ($\Delta\varepsilon$) = 297 (+0.88); 203 (-0.15); 197 µm (-0.21).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.60 (s, CH_3-18); 0.90 (s, CH_3-19); 2.00 (s, 3β-OAc); 3.40 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 12β-H); 5.03 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 3α-H); 9.67 (m, $W_{1/2}$ = 2 Hz, CHO).

MS : m/z (% rel. Int.) = 390 (8, $M^{\cdot+}$); 375 (11); 372 (100, $|M - H_2O|^{\cdot+}$); 360 (58, $|M - H_2CO|^{\cdot+}$); 345 (11); 344 (11); 342 (12); 332 (6); 330 (19, $|M - AcOH|^{\cdot+}$); 329 (19); 315 (17); 312 (43, $|M - AcOH - H_2O|^{\cdot+}$); 300 (38, $|M - AcOH - H_2CO|^{\cdot+}$); 255 (32).

$C_{24}H_{38}O_4$ (390.6) Gef. m/z 390 ($M^{\cdot+}$, MS).

(20 S)-3β-Acetoxy-12α-hydroxy-20-methyl-5β-pregnan-21-al (*88*)

Schmp. : 135 -136°C (aus Essigester).

IR ($CHCl_3$) : 3600 - 3300 (O-H); 1710 (C=O); 1260 cm^{-1} (C-O).

CD (Acetonitril) : $\lambda_{max}(\Delta\varepsilon)$ = 288 (+0.11); 216 (-0.24); 210 (-0.26); 205 (-0.28); 195 µm (+0.30).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.75 (s, CH_3-18); 0.96 (s, CH_3-19); 2.00 (s, 3β-OAc); 3.94 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 12β-H); 5.06 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H); 9.53 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, CHO).

MS : m/z (% rel. Int.) = 390 (20, $M^{+\cdot}$); 375 (17); 372 (100, $|M - H_2O|^{+\cdot}$); 360 (25, $|M - H_2CO|^{+\cdot}$); 345 (7); 344 (4); 342 (20, $|M - H_2CO - H_2O|^{+\cdot}$); 331 (16); 330 (22, $|M - AcOH|^{+\cdot}$); 329 (17); 315 (20); 314 (22); 312 (85, $|M - AcOH - H_2O|^{+\cdot}$); 300 (50, $|M - AcOH - H_2CO|^{+\cdot}$); 297 (48); 269 (54); 255 (27).

$C_{24}H_{38}O_4$ (390.6) Gef. m/z 390 ($M^{+\cdot}$, MS).

4.) Darstellung von 20-Methylen-5β-pregnan-3β,12α-diol-diacetat (7)

Zu 374 mg (1 mmol) 4 und 5 mg 4-Dimethylaminopyridin in 4 ml Pyridin wurden 204 mg (2 mmol) Acetanhydrid in 1 ml Pyridin bei Raumtemp. getropft; anschließend wurde 16 h gerührt.
Pyridin und überschüssiges Anhydrid wurden weitgehend i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde an 5 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 2:1) getrennt; die Ausbeute an 7 betrug 410 mg (99%).

Schmp. : 128°C (aus Aceton/H_2O).

IR (CCl_4) : 1730 (C=O); 1640 (C=C); 1240 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.62 (s, CH_3-18); 0.93 (s, CH_3-19); 1.58 (verbreitertes s, CH_3-21); 2.00 (s, 3β-OAc); 2.03 (s, 12α-OAc); 2.30 - 2.80 (m, 17α-H); 4.60 und 4.82 (je ein m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, CH_2-22); 4.87 (m, 12β-H); 5.00 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 3α-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 416 (3, M^+); 374 (7); 356 (48, $|M - AcOH|^+$); 341 (6); 328 (2); 313 (9); 312 (3); 296 (26, $|M - 2AcOH|^+$); 288 (14); 281 (19); 149 (83); 134 (100, $|C_{10}H_{14}|^+$).

$C_{26}H_{40}O_4$	(416.6)	Ber.	C 74.96	H 9.68
		Gef.	C 74.85	H 9.76

5.) Darstellung von (20 R,S)-20,21-Epoxy-20-methyl-5ß-pregnan-3ß,12α-diol-diacetat (*11A/B*)

400 mg (0.96 mmol) *7* und 250 mg (1.2 mmol) m-Chlorperbenzoesäure (85 proz.) wurden in 10 ml absol. Methylenchlorid 2 h bei Raumtemp. gerührt.
Dann wurde einmal mit 10 ml gesättigter $Na_2S_2O_3$-Lösung und je dreimal mit je 10 ml 5 proz. $NAHCO_3$-Lösung und mit H_2O gewaschen. Die wäßrigen Phasen wurden einmal mit Methylenchlorid extrahiert; die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration eingedampft.

Es wurden 412 mg (99%) Rohprodukt und nach Umkristallisation aus Petrolether/Essigester 368 mg (89%) der beiden Diastereomeren *11A* und *11B* erhalten, die chromatographisch nicht getrennt werden konnten. Nach Integration des ^{1}H-NMR-Spektrums ergab sich ein Diastereomerenverhältnis von 8:1, eine Zuordnung wurde nicht vorgenommen.

Schmp. : 182 - 185°C (aus Aceton/H_2O).

IR ($CHCl_3$) : 1720 (C=O); 1260 und 1240 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.60 und 0.77 (je 1 s, 8:1, CH_3-18); 0.90 und 0.97 (je 1 s, 8:1, CH_3-19); 1.20 (s, CH_3-22); 2.00 (s, 3β-OAc); 2.06 (s, 12α-OAc); 2.40 und 2.80 (je 1 m, CH_2-21); 5.00 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H, 12β-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 432 (15, M^+); 372 (100, $|M - AcOH|^+$); 357 (41); 354 (4); 329 (7); 328 (4); 312 (22, $|M - 2AcOH|^+$); 297 (17).

$C_{26}H_{40}O_5$ (432.6) Gef. m/z 432 (M^+, MS).

6.) Umsetzung der Epoxide *11A/B* mit Aluminium-isopropylat

a) Verhältnis von *11A/B* : Aluminium-isopropylat = 1:1

108 mg (0.25 mmol) *11A/B* und 51 mg (0.25 mmol) Aluminium-isopropylat wurden in 5 ml absol. Toluol unter Rühren 5 h zum Sieden erhitzt. Danach wurden 20 ml Toluol und 25 ml gesättigte $(NH_4)_2SO_4$-Lösung zugesetzt. Die Toluolphase wurde zweimal mit $(NH_4)_2SO_4$-Lösung und dreimal mit Wasser gewaschen; die Wasserphase wurde einmal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen nach Trocknen über Na_2SO_4 und Filtration eingedampft.

Der Rückstand wurde an 10 g Kieselgel getrennt (Petrolether/Essigester = 3:1).

Es wurden erhalten :

18.0 mg	(17%)	*12*
8.5 mg		Gemisch aus *12* und *10*
48.0 mg	(57%)	*10*

Zurückgewonnen wurden 5.0 mg *11A/B* (5%). Die Ausbeuten beziehen sich auf den Umsatz an *11A/B*.

Das erhaltene *10* war mit dem unter I.2. erhaltenen Produkt identisch.

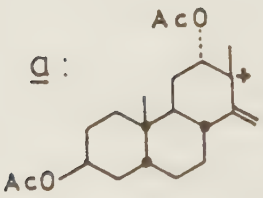
20-Methylen-5ß-pregnan-3ß, 12α,21-triol-3,12-diacetat (*12*)

Die Substanz ist instabil und geht in Lösung langsam in *10* über.

IR ($CHCl_3$) : 1720 (C=O); 1260 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.65 (s, CH_3-18); 0.95 (s, CH_3-19); 2.05 (s, 3ß-OAc); 2.10 (s, 12α-OAc); 2.67 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 17α-H); 3.90 (m, $W_{1/2}$ = 10 Hz, CH_2-21); 4.87 und 4.92 (je 1 m, $W_{1/2}$ = 1 Hz, CH_2-22); 5.05 (m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 3α -H); 5.20 (m, $W_{1/2}$ = 1 Hz, 12ß-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 432 (3, $M^{\cdot+}$); 390 (1); 372 (48, $|M - AcOH|^{\cdot+}$); 357 (5); 354 (15); 343 (5); 341 (5); 330 (5); 329 (4); 312 (52, $|M - 2\,AcOH|^{\cdot+}$); 297 (17); 288 (100, $|\underline{a} - AcOH|^{+}$); 228 (48, $|\underline{a} - 2AcOH|^{+}$); 213 (67).



a :

$C_{26}H_{40}O_5$ (432.6) Gef. m/z 432 ($M^{\cdot+}$, MS).

b) Verhältnis von *11A/B* : Aluminium-isopropylat = 1:2

Reaktionsdauer 2.5 h

108 mg (0.25 mmol) *11A/B* und 107.5 mg (0.51 mmol) Aluminium-isopropylat wurden in 5 ml absol. Toluol unter Rühren 2.5 h zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde wegen der besseren Entmischung mit Essigester auf 50 ml verdünnt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie unter 6.a. beschrieben.
Nach Aufarbeitung wurde der Rückstand (102.6 mg, 95%) an 10 g Kieselgel getrennt (Petrolether/Essigester = 4:1) Es wurden erhalten :

54.0 mg (50%) *13A/B*

26.5 mg (32%) *18*

13.2 mg (12%) *11A/B* wurden zurückgewonnen.

c) Verhältnis von *11A/B* : Aluminium-isopropylat = 1:4

Reaktionsdauer 6.5 h

432 mg (1 mmol) *11A/B* und 430 mg (2 mmol) Aluminium-isopropylat wurden in 25 ml absol. Toluol 5 h zum Sieden erhitzt. Dann wurden nochmals 430 mg (2 mmol) Aluminium-isopropylat zugesetzt und 1.5 h unter Rückfluß erhitzt.

Der Ansatz wurde mit Essigester auf 100 ml verdünnt und dreimal mit je 100 ml gesättigter $(NH_4)_2SO_4$-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die wäßrigen Phasen wurden einmal mit Essigester extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Filtration wurde eingedampft. Der Rückstand wurde aus Aceton/H_2O umkristallisiert und ergab 271.4 mg (78%) *18*.

(20 R,S)-20,21-Epoxy-20-methyl-5β-pregnan-3β,12α-diol-12-acetat (*13A/B*)

Schmp. : 174 - 176°C.(aus Aceton/H_2O.

IR ($CHCl_3$) : 3600 - 3200 (O-H); 1720 (C=O); 1255 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.70 (s, CH_3-18); 0.90 (s, CH_3-19); 1.20 (s, CH_3-22); 2.05 (s, 12α-OAc); 2.30 - 2.90 (m, CH_2-21); 4.05 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 3α-H); 5.00 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 12β-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 390 (10, $M^{+\cdot}$); 372 (2); 348 (1, $|M - H_2C{=}C{=}O|^{+\cdot}$); 330 (100, $|M - AcOH|^{+\cdot}$); 315 (48); 312 (8); 297 (10.

$C_{24}H_{38}O_4$ (390.6) Gef. m/z 390 ($M^{+\cdot}$, MS).

20-Methylen-5β-pregnan-3β,12α,21-triol (*18*)

Schmp.: 167 - 167.5°C (aus Essigester/Petrolether).

IR ($CHCl_3$) : 3600 - 3200 cm^{-1} (O-H).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : = 0.60 (s, CH_3-18); 0.95 (s, CH_3-19); 2.40 -3.00 (m, 17α-H); 3.87 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 12β-H); 4.13 (m, 3α-H); 4.17 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, CH_2-21); 4.87 und 5.06 (je 1 m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, CH_2-22).

MS : m/z (% rel. Int.) = 348 (2, $M^{+\cdot}$); 330 (100, $|M - H_2O|^{+\cdot}$); 315 (30); 312 (30); 288 (32).

$C_{22}H_{36}O_3$ (348.5) Gef. 348 ($M^{+\cdot}$, MS).

7.) Umsetzung von *18* mit Mangandioxid

140 mg (0.40 mmol) *18* und 1.0 g Mangandioxid (aktiviert, Merck) wurden in 3 ml absol. Methylenchlorid 1 h bei Raumtemp. gerührt.
Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert, das Filtrat i. Vak. eingedampft und der Rückstand wurde an 5 g Kieselgel chromatographisch getrennt (Petrolether/Essigester = 3:1, dann 1:1).
Es wurden erhalten :

21.5 mg (16%) *16*
96.3 mg (69%) *15*

12α-Hydroxy-20-methylen-3-oxo-5β-pregnan-21-al (*16*)

Kristallisation gelang nicht.

IR ($CHCl_3$) : 3600 - 3300 (O-H); 1710 (C=O, Keton); 1680 cm^{-1} (C=O, ungesättigter Aldehyd).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.51 (s, CH_3-18); 0.98 (s, CH_3-19); 3.30 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 17α-H); 4.15 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 12β-H); 6.13 und 6.30 (je 1 verbreitertes s, CH_2-22); 9.47 (s, CHO).

MS : m/z (% rel. Int.) = 344 (26, M^+); 329 (1); 326 (5, $M - H_2O|^+$); 311 (62); 260 (100); 247 (31).

$C_{22}H_{32}O_3$ (344.5) Gef. 344 (M^+, MS).

3β,12α-Dihydroxy-20-methylen-5β-pregnan-21-al (*15*)

Schmp. : 192 - 193°C (aus Essigester/Petrolether).

IR ($CHCl_3$) : 3600 - 3200 (O-H); 2710 (CHO); 1680 (C=O, ungesättigt); 1620 cm^{-1} (C=C).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.51 (s, CH_3-18); 0.90 (s, CH_3-19); 2.80 - 3.10 (m, 2 OH);

3.27 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 17α-H); 4.03 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H); 4.15 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 12β-H); 6.12 und 6.30 (je 1 verbreitertes s, CH_2-22); 9.47 (s, CHO).

MS : m/z (% rel. Int.) = 346 (34, M^+); 331 (2); 328 (9, $|M - H_2O|^+$); 318 (5, $|M - CO|^+$); 313 (100, $|M - H_2O - CH_3|^+$); 300 (6); 295 (4); 275 (4); 262 (62); 249 (57).

$C_{22}H_{34}O_3$ (346.5) Gef. 346 (M^+, MS).

II. Sythese von 14α-Cardenolid *22* aus Aldehyd *15*

1.) Umsetzung von *15* mit Methoxymethylentriphenylphosphoniumchlorid und Kalium-tert-butylat

123.2 mg (0.36 mmol) Methoxymethylentriphenylphosphoniumchlorid (Ventron) wurden unter Argon in 15 ml absol. Ether suspendiert. Bei -25°C wurden unter Rühren 121.2 mg (1.08 mmol) Kalium-tert-butylat zugesetzt. Die charakteristische Rotorangefärbung des Ylids entstand innerhalb von einer Minute. Es wurde noch 10 min. gerührt, dann wurden bei -25°C 103.8 mg (0.30 mmol) *15* zugesetzt. Der Reaktionsansatz entfärbte sich allmählich (leicht gelbliche Suspension). Unter Rühren wurde dann innerhalb von 30 min. auf Raumtemp. aufgewärmt. Die Feststoffe wurden durch Zentrifugieren entfernt und zweimal mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden bei 25°C i. Vak. eingedampft und ergaben 101.0 mg mit Triphenylphosphinoxid verunreinigte Dienolether *19A/B*.

Die Dienolether *19A/B* sind sehr empfindliche Substanzen; sie wurden deshalb ohne weitere Reinigung umgesetzt (s. Versuch D.II.2.). Ihre Bildung wurde durch

DC (2 Flecken, polarer als *15*, Laufmittel : Petrolether/Essigester = 1:2) und spektroskopisch nachgewiesen.

Charakterisierung von *19A/B*:

CD (Cyclohexan) : λ_{max} = 237 nm ($\Delta\varepsilon > 0$).

^{1}H-NMR (D_5 -Pyridin) des Reaktionsgemisches :

δ = 0.65 (s, CH_3-18); 0.95 (s, CH_3-19); 3.10 (m, $W_{1/2}$ = 5 Hz, 17α-H); 3.30 (s, OCH_3, Überschuß Reagenz); 3.42 und 3.48 (je 1 s, OCH_3, 2 Isomere); 4.00 - 4.40 (Multiplettkomplex, 3α-H,12β-H,2 OH); 4.90 - 5.20 (m, CH_2-21 und 22-H); 5.85 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 23-H); außerdem 7.10 - 7.40 (H von $(C_6H_5)_3PO$).

MS : m/z (% rel. Int.) = 374 (100, M^+); 356 (30. $|M - H_2O|^+$); 342 (77, $|M - CH_3OH|^+$); 341 (27); außerdem 277 und 201 von $(C_6H_5)_3PO$.

$C_{24}H_{38}O_3$ (374.6) Gef. 374 (M^+, MS).

19A/B wurden nicht rein erhalten.

2.) Reaktion von *19A/B* mit Singulett-Sauerstoff

Eine Lösung von 25 mg (0.07 mmol) *19A/B* enthaltenden Gemisches (s. u. D. II. 1.) und 0.5 mg Bengalrosa B (Baker) in 5 ml absol. Methylenchlorid, durch die ein trockener, mit Methylenchlorid gesättigter Sauerstoffstrom geleitet wurde, wurde bei 25°C unter Rühren 10 min. mit einer 1000 W-Halogenlampe bestrahlt. Durch DC (Petrolether/Essigester = 1:2) wurde nachgewiesen, daß *19A/B* zu einem polareren Produkt abreagiert hatten. Nach Eindampfen i. Vak. zeigte das ^{1}H-NMR-Spektrum des Reaktionsgemisches folgende Signale :

Charakterisierung von *23A/B* :

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4) : δ = 0.52 und 0.60 (je 1 s, CH_3-18, 2 Isomere); 0.90 (s, CH_3-19); 3.46 (s, OCH_3, Reagenz, vgl. II.1.); 4.05 und 4.15 (je 1 s, OCH_3, 2 Isomere); 3.70 - 4.60 (mehrere m, 3α-H, 12β-H, CH_2-21, 2 OH); 4.90 (m, 23-H); 5.45 (m, 22-H); außerdem 7.10 - 7.40 (H von $(C_6H_5)_3PO$).

3.) Umsetzung von *23A/B* mit Triethylamin

Zu 40 mg (ca. 0.1 mmol) eines *23A/B* enthaltenden Gemisches (s. u. D.II.2.) in 3 ml absol. Methylenchlorid wurden unter Rühren bei Raumtemp. 100 mg (1 mmol) Triethylamin zugesetzt, dann wurde noch 5 min. gerührt. Laut DC (Petrolether/Essigester = 1:2, 1x entwickelt) hatten *23A/B* vollständig zu *21* abreagiert. Der Ansatz wurde zur Trockene eingedampft. Es wurden 37 mg *21* erhalten, das jedoch mit etwas Triphenylphosphinoxid verunreinigt war. Die Ausbeute an *21* betrug 52% (Bezogen auf *15*).

Charakterisierung von *21* :

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.60 (s, CH_3-18); 0.93 (s, CH_3-19); 3.06 (m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 17α-H); 3.70 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 12β-H); 4.00 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H); 4.70 (verbreitertes s, CH_2-21); 5.70 (m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, 22-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 374 (5, $M^{+\cdot}$); 356 (16, $|M - H_2O|^{+\cdot}$); 346 (6, $|M - CO|^{+\cdot}$); 341 (5); 338 (7, $|M - 2H_2O|^{+\cdot}$); 328 (100, $|M - CO - H_2O|^{+\cdot}$); 313 (56).

4.) Acetylierung von *21* :

49.1 mg (ca. 0.13 mmol) *21* und 18.3 mg (0.18 mmol) Acetanhydrid wurden bei 40°C 10 h gerührt; nach 6 h wurden nochmals 18.5 mg Acetanhydrid zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einigen Tropfen Wasser versetzt und 1 min. gerührt; anschließend wurde bei 35°C zur Trockene eingedampft.
Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an 5 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 3:1) getrennt und ergab 23.2 mg (64%, bezogen auf *21*) *22* und 5.0 mg (8%) *25*.
Es wurden 16.4 mg (33%) *21* zurückgewonnen.

3β-Acetoxy-12α-hydroxy-5β,14α-card-20(22)-enolid (*22*)

Schmp. : 219 -221°C (aus Methylenchlorid).

IR (CCl_4) : 3550 - 3200 (O-H); 1785 und 1745 - 1735 (breite Bande, Lacton, Ester); 1630 (C=C); 1260 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.62 (s, CH_3-18); 0.92 (s, CH_3-19); 2.00 (s, 3β-OAc); 3.10 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 17α-H); 3.80 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 12β-H); 4.73 (m, $W_{1/2}$ = 3 Hz, CH_2-21); 5.00 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 3α-H); 5.80 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 22-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 416 (6, $M^{\ddagger}$); 398 (28, $|M - H_2O|^{\ddagger}$); 356 (28, $|M - AcOH|^{\ddagger}$); 341 (6); 338 (16); 328 (100, $|M - AcOH - CO|^{\ddagger}$); 327 (52); 323 (12); 313 (29).

$C_{25}H_{36}O_5$ (416.6) Ber. C 72.08 H 8.71
Gef. C 71.94 H 8.75.

3β,12α-Diacetoxy-5β,14α-card-20(22)-enolid (25)

Schmp. : 207 - 209.5°C (aus Methylenchlorid).

IR (CCl_4) : 1785 und 1760 (C=O, Lacton); 1740 (C=O, Ester); 1630 (C=C); 1240 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.70 (s, CH_3-18); 0.93 (s, CH_3-19); 2.03 (s, 3β-OAc); 2.10 (s, 12α-OAc); 2.65 - 2.90 (m, 17α-H); 4.65 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, CH_2-21); 4.94 (m, $W_{1/2}$ = 5 Hz, 12β-H); 5.05 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H); 5.82 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 22-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 458 (35, M^+); 416 (25, $|M - C_2H_2O|^+$); 398 (9, $|M - AcOH|^+$); 378 (5); 356 (32, $|M - AcOH - C_2H_2O|^+$); 338 (46, $|M - 2\ AcOH|^+$); 328 (100, $|356 - CO|^+$); 327 (38); 323 (32); 313 (20); 289 (36); 284 (29).

$C_{27}H_{38}O_6$ (458.6) Gef. 458 (M^+, MS).

III. Allyloxidation von 4 und Synthese von 22

1.) Umsetzung von 4 mit Singulett-Sauerstoff

a) mit Methylenblau B als Sensibilisator

Die Lösung von 935 mg (2.5 mmol) 4 und 20 mg Methylenblau B (Merck) in 80 ml Aceton, durch die ein trockener, mit Aceton gesättigter Sauerstoffstrom geleitet wurde, wurde unter Rühren bei 25°C 11 h mit einer 1000 W-Halogenlampe bestrahlt. Zur Reduktion des entstandenen Hydroperoxids wurde 1 g Natriumiodid zugesetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde die Lösung auf ein Drittel eingeengt, mit 50 ml Essigester versetzt und je dreimal mit $Na_2S_2O_3$-Lösung und mit Wasser (jeweils 50 ml) gewaschen. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Filtration wurde i. Vak. eingedampft. Auftrennung des Rückstandes an 80 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 9:1) ergab :

165 mg (24%) 17

254.4 mg(36%) 10

Wiedergewonnen wurden 258 mg (28%) 4, außerdem wurden 97.3 mg (ca. 14%) nicht weiter untersuchte Substanzen erhalten.

1.b.) mit Tetraphenylporphin als Sensibilisator

Die Lösung von 1004.0 mg (2.68 mmol) $\underline{\underline{4}}$ und 26 mg mesc-Tetraphenylporphin (Aldrich) in 200 ml Aceton, durch die ein trockener, mit Aceton gesättigter Sauerstoffstrom geleitet wurde, wurde unter Rühren bei 25°C 15.5 h mit einer 1000 W-Halogenlampe bestrahlt. Dann wurden zur Reduktion des entstandenen Hydroperoxids 1.5 g Natriumiodids zugesetzt und eine 1 h bei 25°C gerührt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie unter 1.a) beschrieben. Der Ansatz wurde an 150 g Kieselgel aufgetrennt (Petrolether/Essigester = 10:1, dann 6:1, dann 3:1). Es wurden erhalten :

87.4 mg		Gemisch aus $\underline{\underline{4}}$ und $\underline{\underline{17}}$
23.0 mg	(3%)	$\underline{\underline{17}}$
497.0 mg	(60%)	$\underline{\underline{10}}$

Es wurden 205.0 mg (20%) $\underline{\underline{4}}$ wiedergewonnen, außerdem wurden 26.9 mg (ca. 3%) Substanzgemische erhalten, die nicht weiter untersucht wurden.
Das erhaltene $\underline{\underline{10}}$ war mit dem unter I.2. beschriebenen Produkt identisch.

3β-Acetoxy-12α-hydroxy-20-methylen-5β-pregnan-21-al (17)

Schmp. : 172 - 174°C (aus Essigester/Petrolether).

IR ($CHCl_3$) : 3570 - 3250 (O-H); 2710 (CHO); 1725 (C=O); 1680 (C=C, konjugiert); 1260 cm^{-1} (C-O).

CD (Acetonitril) : λ_{max} ($\Delta\varepsilon$) = 333 (+0.46); 327 (+0.61); 282 (+0.09); 236 (+3.82); 204 nm (-8.86).

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4) : δ = 0.45 (s, CH_3-18); 0.95 (s, CH_3-19); 1.97 (s, 3β-OAc); 3.13 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 17α-H); 3.70 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 12β-H); 4.93 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 3α-H); 6.09 und 6.27 (je ein verbreitertes s, CH_2-22); 9.40 (s, CHO).

MS : m/z (% rel. Int.) = 388 (35, $M^{\cdot+}$); 370 (9, $|M - H_2O|^{\cdot+}$); 360 (4, $|M - CO|^{\cdot+}$); 355 (100, $|M - H_2O - CH_3|^+$); 342 (2); 328 (13, $|M - AcOH|^{\cdot+}$); 310 (13); 304 (65).

$C_{24}H_{36}O_4$ (388.6) Ber. C 73.39 H 9.34
Gef. C 73.35 H 9.30.

2.) Oxidation von *10* mit Mangandioxid

156 mg (0.4 mmol) *10* und 1.5 g Mangandioxid (aktiviert) wurden in 5 ml absol. Methylenchlorid 30 min. bei Raumtemp. gerührt. Nach Filtration wurde das Reaktionsgemisch an 8 g Kieselgel (Methylenchlorid, danach Aceton) chromatographisch getrennt.
Die Ausbeute an *17*, das mit dem unter III.1. erhaltenen Produkt identisch war, betrug 137 mg (88%).

3.) Darstellung von *17* aus *15*

34.6 mg (0.10 mmol) *15*, 12 mg (0.12 mmol) Acetanhydrid und 0.5 mg 4-Dimethylaminopyridin wurden in 1 ml Pyridin 3 h bei Raumtemp. gerührt.
Das Lösungsmittel wurde weitgehend i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wurde an 1 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 2:1) getrennt.
Es wurden 37.2 mg (96%) *17* erhalten.
Das Produkt war mit denen unter III. 1. und 2. erhaltenen *17* identisch.

4.) Darstellung von *22* aus *17*

a) in Ether

41.0 mg (0.12 mmol) Methoxymethylentriphenylphosphoniumchlorid wurden unter Argon in 5 ml absol. Ether suspendiert. Bei -25°C wurden unter Rühren 13.5 mg (0.12 mmol) Kalium-tert-butylat zugesetzt. Es wurde nach Entstehen des Ylids (Rotorangefärbung) noch 10 min. gerührt, dann wurden bei -25°C 37.2 mg (0.096 mmol) *17* zugesetzt. Nach Entfärbung wurde 20 min. gerührt, dann wurde auf Raumtemp. aufgewärmt.

Die Feststoffe wurden durch Zentrifugieren entfernt und zweimal mit Ether gewaschen. Die Etherphasen wurden bei 25°C i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde zusammen mit 0.5 mg Bengalrosa B in 5 ml absol. Methylenchlorid gelöst. Durch die Lösung wurde ein trockener, mit Methylenchlorid gesättigter Sauerstoffstrom geleitet und bei 25°C wurde unter Rühren 20 min. mit einer 1000 W-Halogenlampe bestrahlt.

Nach Zusatz von 100 mg Triethylamin wurde 10 min. bei Raumtemp. gerührt und dann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an 5 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 3:2) aufgetrennt.

Die Ausbeute an *22* betrug 18.5 mg (57%).
Wiedergewonnen wurden 7.0 mg (19%) *17*, die angegebene Ausbeute bezieht sich auf den Umsatz an *17*.

b) in Tetrahydrofuran

40.5 mg (0.12 mmol) Methoxymethylentriphenylphosphoniumchlorid wurden unter Argon in 1 ml absol. Tetrahydrofuran suspendiert. Bei -60°C wurden unter Rühren 75 µl (0.12 mmol) einer 1.6 M Butyl-lithium-Lösung (in Hexan) zugespritzt. Es wurde nach Entstehen des roten, löslichen Ylids noch 5 min gerührt, dann wurden 30.6 mg (0.08 mmol) *17* in 0.5 ml Tetrahydrofuran zugesetzt. 5 min wurde bei -55°C gerührt, wobei Entfärbung der Lösung eintrat. Innerhalb von 20 min wurde auf Raumtemp. aufgewärmt, dann wurde 3 h auf 40°C erhitzt. Edukt *17* hatte vollständig zu etwa 6 - 7 Verbindungen abreagiert. Von den beiden vermutlichen Dienolethern *20A/B* war ein Isomeres etwas unpolarer, das andere dagegen etwas polarer als Edukt *17* (DC : Petrolether/Essigester = 2:1, 1x). Nach Eindampfen der Lösung wurde der Rückstand in 5 ml absol. Methylenchlorid aufgenommen und nach Zusatz

von 2 mg Bengalrosa B 15 min. bestrahlt (Bedingungen s. u. III.4.a.).

Nach Zusatz von 100 mg (1 mmol) Triethylamin wurde 5 min. bei Raumtemp. gerührt und dann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an 5 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 3:2) getrennt und ergab :

10.1 mg (31%) *22*

Außerdem wurden 7.8 mg unpolarere und 13.9 mg polarere Produkte als *22* erhalten, die nicht näher untersucht wurden.

c) in Methylenchlorid

120 mg (0.31 mmol) *17*, 267.2 mg (0.78 mmol) Methoxymethylentriphenylphosphoniumchlorid und 10 mg 18-Krone-6 (Ega-Chemie) wurden über P_2O_5 getrocknet. 87.4 mg (0.78 mmol) Kalium-tert-butylat wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde auf -15°C gekühlt und 4.5 ml absol. Methylenchlorid unter Argon zugespritzt. Nach Aufwärmen auf Raumtemp. wurde 4 h gerührt.

Der Ansatz wurde mit Methylenchlorid auf 15 ml verdünnt, mit 5 mg Bengalrosa B versetzt und 30 min. Bestrahlt (Bedingungen s. u. III.4.a.).
Es wurden 200 mg (2 mmol) Triethylamin zugesetzt und 20 min. bei Raumtemp. gerührt.
Nach Eindampfen wurde der Rückstand säulenchromatographisch an 66 g Kieselgel getrennt (B-Säule, Petrolether/Essigester = 3:1, dann 2:1, dann 1:1).
Es wurden isoliert :

65.0 mg (66%) *22*.

Zurückgewonnen wurden 28 mg (23%) *17*, die angegebene Ausbeute bezieht sich auf den Umsatz an *17*.

IV. Synthese von Digoxigenin (*31*) und 12-Epidigoxygenin (*32*) aus *22*

1.) Darstellung von 3β-Acetoxy-12-oxo-5β,14α-card-20(22)-enolid (*26*)

18.5 mg (0.04 mmol) *22*, in 0.5 ml absol. Methylenchlorid gelöst, wurden zu 13.0 mg (0.06 mmol) Pyridiniumchlorochromat (Aldrich) und 2.7 mg (0.02 mmol) Natriumacetat-trihydrat in 0.5 ml Methylenchlorid zugegeben. 25 min. wurde bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde mit 3 ml absol. Ether versetzt und 1 h gerührt. Danach wurde über 5 g Kieselgel filtriert und mit Ether eluiert.
Die Ausbeute an *26* betrug 15.9 mg (86%).

Schmp. : 201 - 203.5°C (aus Methylenchlorid).

IR ($CHCl_3$) : 1785 und 1745 - 1735 (breite Bande, C=O, Lacton, Ester); 1710 (C=O, Keton); 1630 (C=C); 1265 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.92 (s, CH_3-19); 1.10 (s, CH_3-18); 2.06 (s, 3β-OAc); 2.90 - 3.20 (m, 17α-H); 4.85 (m,

$W_{1/2}$ = 4 Hz, CH_2-21); 5.07 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H); 5.87 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 22-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 414 (32, $M^{\ddagger}$); 399 (17); 386 (3, $|M - CO|^{\ddagger}$); 372 (3, $|M - C_2H_2O|^{\ddagger}$); 370 (1); 354 (100, $|M - AcOH|^{\ddagger}$); 339 (59); 336 (59, $|M - AcOH - H_2O|^{\ddagger}$); 326 (10, $|M - AcOH - CO|^{\ddagger}$); 311 (27).

$C_{25}H_{34}O_5$ (414.5) Gef. 414 ($M^{\ddagger}$, MS).

2.) Photolyse von *26* und Solvolyse des entstandenen Reaktionsgemisches

15.9 mg (0.04 mmol) *26* in 3 ml absol. Methylenchlorid wurden unter Durchleiten eines trockenen, mit Methylenchlorid gesättigten Argonstroms bei Raumtemp. 30 min. mit einer Hg-Hochdrucklampe (Philips, HPK 125) durch ein Pyrexfilter bestrahlt.

DC (Petrolether/Essigester = 1:4, 1x) zeigte die Bildung des polareren *28* und einer weiteren polaren, unbekannten Verbindung an. *27* hat in Petrolether/Essigester- und in Petrolether/Aceton-Laufmittelsystemen den gleichen R_f-Wert wie *26*, eine Trennung ist dagegen möglich in Methylenchlorid/Petrolether/Methanol = 10:9:1, bei dreimaliger Entwicklung ist *27* polarer als *26*. Nach Eindampfen wurden die Photolyseprodukte in 1 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit 2 ml eines Gemisches aus Essigsäure/Trifluoressigsäure/Wasser = 2.5:1:1 versetzt. Bei 15°C wurde 24 h gerührt. Die Photolyseprodukte hatten vollständig zu den polareren *29* und *30* und zu unpolareren Produkten als *26* abreagiert. Bei Raumtemp. wurde zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch an 3 g Kieselgel aufgetrennt (Petrolether/Essigester = 3:2, dann 2:3).

Es wurden erhalten :

3.7 mg	(23%)	unpolarere Produkte
7.2 mg	(44%)	*30*
4.6 mg	(28%)	*29*.

Darstellung der Vergleichsproben zu *29* und *30*

Aus natürlichem Digoxin (*49*) wurde nach der Methode von Sawlewicz und Meyer [80] Digoxigenon-3-acetat (*106*) dargestellt. Die Reduktion von 503.2 mg (1.16 mmol) *106* mit tris-(tert-Butoxy)-Aluminiumhydrid ergab 126.4 mg (25%) *29* und 174.1 mg (35%) *30*.

29 : Schmp. : 266 - 267°C (aus Essigester/Petrolether).

30 Schmp. : 228 - 229°C (aus Essigester/Petrolether).

29 wurde bereits von Yamada [81] beschrieben, da aber neben der Elementaranalyse nur UV- und IR-Spektren angegeben wurden, ist die weitere Charakterisierung von *29* in dieser Arbeit angegeben.

Charakterisierung von *29* :

Schmp. : 266 - 267°C (aus Essigester/Petrolether).

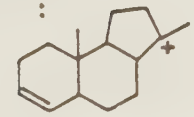
Mischschmp. : 265 - 267°C.

IR ($CHCl_3$) : 3600 - 3250 (O-H); 1775 (C=O, Lacton); 1740 - 1730 (breite Bande, Lacton und Ester); 1625 (C=C); 1255 cm^{-1} (C-O).

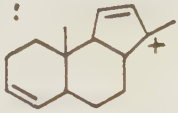
^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.80 (s, CH_3-18); 0.96 (s, CH_3-19); 2.07 (s, 3β-OAc); 3.25 - 3.58 (m, 12α-H, 17α-H); 4.86 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, CH_2-21); 5.08 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H); 5.92 (m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 22-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 414 (1, $|M - H_2O|^+$); 396 (2, $|M - 2\ H_2O|^+$); 372 (22, $|M - AcOH|^+$); 354 (45, $|M - AcOH - H_2O|^+$); 344 (4); 339 (10); 336 (11); 262 (36); 219 (53); 218 (35); 203 (32, f); 201 (100, g).

f [82] :



g [82] :



$C_{25}H_{36}O_6$ (432.6) Ber. C 69.42 H 8.39

Gef. C 69.6 H 8.2

Charakterisierung von *30* :

Schmp. : 228°C (aus Aceton/H_2O).

Mischschmp. : 227 - 229°C.

IR ($CHCl_3$) : 3600 - 3200 (O-H); 1775 (C=O, Lacton); 1740 -1725 (breite Bande, Lacton und Ester); 1620 (C=C); 1255 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.65 (s, CH_3-18); 0.98 (s, CH_3-19); 2.05 (s, 3β-OAc); 2.95 - 3.25 (m, 17α-H); 3.77 (m, $W_{1/2}$ = 7 Hz, 12β-H); 4.76 (d, J = 2 Hz, CH_2-21); 5.08 m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H); 5.82 (Multiplett-komplex, erkennbar J = 2 Hz, 22-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 414 (1, $|M - H_2O|^{+\cdot}$); 396 (6, $|M - 2\ H_2O|^{+\cdot}$); 372 (34, $|M - AcOH|^{+\cdot}$); 354 (40, $|M - AcOH - H_2O|^{+\cdot}$); 339 (7); 336 (12); 328 (7); 321 (6); 316 (4); 315 (5); 262 (22); 203 (98, *f*); 201 (100, *g*); *f* und *g* siehe unter *29*.

$C_{25}H_{36}O_6$	(432.6)	Ber.	C 69.42	H 8.39
		Gef.	C 69.3	H 8.3

3.) Darstellung von Digoxigenin (*31*) aus *29*

9.6 mg (0.02 mmol) *29* wurden in 0.5 ml 1.5 proz. methanolischer HCl 16 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde bei 25°C eingedampft, mit H_2O versetzt und mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wurde filtriert und das Filtrat eingedampft.
Die Ausbeute an *31* betrug 8.2 mg (95%).
Das Produkt war mit einer authentischen Probe Digoxigenin identisch.

Schmp. : 220 - 221°C (aus Methanol/H_2O).
Mischschmp. mit einer authentischen Probe : 219 - 221°C.
Lit. [80] : Schmp. 222°C.

4.) Darstellung von 12-Epidigoxigenin (*32*) aus *30*

Analog zu IV.3. wurden 2.6 mg (0.01 mmol) *30* mit 0.5 ml methanolischer HCl 15 h umgesetzt.
Die Ausbeute betrug 2.1 mg (91%) *32*.

Schmp. : 216 - 219°C (aus Methanol/H_2O).
Mischschmp. mit einer authentischen Probe : 214 - 217°C.
Lit. [80] : Schmp. 211 - 217°C.

V. Synthese von Digitoxigenin-3-acetat (35) aus 26

1.) Darstellung von 3β-Acetoxy-12-hydroxy-12,13-seco-5β-card-13,20(22)-dienolid (33)

20 mg (0.05 mmol) 26 wurden in 2 ml Methylenchlorid unter Durchleiten von Argon bei Raumtemp. 150 min. mit einer Hg-Hochdrucklampe (Philips, HPK 125) durch ein Pyrexfilter bestrahlt. DC (Methylenchlorid/Petrolether/Methanol = 10:9:1, 3x) zeigte die Umsetzung von 26 zu den polareren 27 und 28 an.
Nach Eindampfen wurden die Reaktionsprodukte in 0.6 ml Ethanol gelöst, bei 0°C mit 2 mg Natriumborhydrid versetzt und 25 min. bei Raumtemp. gerührt.
Aufgearbeitet wurde durch Neutralisieren mit 0.2 N HCl, Verdünnen mit H_2O und Extrahieren mit Methylenchlorid.
Säulenchromatographische Trennung des nach Eindampfen erhaltenen Rückstandes (Petrolether/Essigester = 1:1) ergab :

13.0 mg (65%, bezogen auf 26) 33.

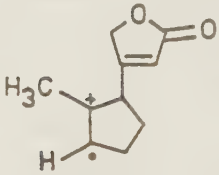
Ein weiteres, nicht näher untersuchtes Produkt war chromatographisch mit 22 identisch, darüberhinaus entstand mindestens noch ein weiteres Produkt.

Charakterisierung von *33*

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.93 (s, CH_3-19); 1.54 (verbreitertes s, CH_3-18); 1.98 (s, 3β-OAc); 3.40 (m, CH_2-12); 4.60 (m, CH_2-21); 5.00 (m, 3α-H); 5.66 (m, 22-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 416 (9, M^+); 398 (2, $|M - H_2O|^+$); 356 (38, $|M - AcOH|^+$); 338 (18); 326 (4); 323 (6); 312 (14); 311 (12); 164 (100, vermtl. *c*).

c:



$C_{25}H_{36}O_5$ (416.6) Gef. 416 (M^+, MS).

2.) Darstellung von Digitoxigenin-3-acetat (*35*) aus *33*

7 µl (0.05 mmol) Triethylamin und 4 µl (0.05 mmol) Methansulfonylchlorid (Merck-Schuchardt) wurden bei -70°C zu 8.0 mg (0.02 mmol) *33* in 200 µlabsol. Methylenchlorid zugespritzt. Nach 2 h wurde mit Methylenchlorid verdünnt,

mit Eiswasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das instabile Mesylat *34* wurde nicht isoliert, das Reaktionsgemisch wurde sofort mit 1.6 ml 0.2 M Oxalsäure in Aceton/H_2O = 1:2 versetzt und 1 h bei 50°C gerührt.
Dann wurde mit Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet und eingedampft. Säulenchromatographische Trennung an Kieselgel (Säulentyp A, Petrolether/Essigester = 1:1) ergab 4.2 mg (52%, bezogen auf *33*) *35*, das mit einer authentischen Probe (s.u. V.3.) identisch war.

Schmp. : 217 - 219.5°C (aus Aceton/H_2O).
Mischschmp. mit unter V.3. erhaltenem *35* : 217 - 218°C.

3.) Darstellung von *35* aus Digitoxigenin (*36*)

Zu 37.5 mg (0.1 mmol) authentischem *36* in 1 ml Pyridin wurden unter Rühren bei Raumtemp. 0.2 ml (0.2 mmol) Acetanhydrid und 1 mg 4-Dimethylaminopyridin zugesetzt. Innerhalb von 15 h war die Reaktion zu einem unpolareren Produkt (Petrolether/Essigester = 1:4, 1x) beendet.

Das Lösungsmittel und überschüssiges Acetanhydrid wurden i. Vak. entfernt und der Rückstand wurde an 3 g Kieselgel aufgetrennt (Petrolether/Essigester = 1:1).

Die Rohausbeute an *35* betrug 41.3 mg (99%), nach Umkristallisieren aus Petrolether/Aceton wurden 37.6 mg (90%) Produkt erhalten.

Schmp. : 218 - 219°C (aus Petrolether/Aceton).

Lit. : 220°C [95]; 217 - 221°C [96].

VI. Cycloadditionsversuche mit Chlorketen-diethylacetal (37)

1.) Darstellung von Chlorketen-diethylacetal (37)

Auf 4.48 g (40 mmol) getrocknetem Kalium-tert-butylat wurden 4.675 g (25 mmol) Dicloracetaldehyd-diethylacetal (Ega-Chemie) gleichmäßig verteilt. Das weiße Salz verfärbte sich rot-bräunlich. Das Gemisch wurde 16 h auf 80°C erhitzt.
Anschließend wurde zunächst das entstandene tert-Butanol bei 35 - 36°C (25 Torr) destilliert. Bei 84 - 85°C (25 Torr) siedete 37, das laut ^{1}H-NMR-Spektrum mit etwa 10% Dichloracetaldehyd-diethylacetal verunreinigt war.

IR (CCl_4) : 3080 (C-H, olefinisch); 1625 cm^{-1} (C=C).

^{1}H-NMR ([D_6]-Aceton) : δ = 1.23 und 1.35 (je 1 t, J = 8 Hz, $C\underline{H}_3CH_2$); 3.85 und 3.97 (je 1 q, J = 8 Hz, $CH_3C\underline{H}_2O$); 4.65 (s, $\underline{H}C{\equiv}C$); außerdem Signale von Dichloracetaldehyd-diethylacetal (ca. 10%, nach Integration).

37 wurde wegen seiner Polymerisationsempfindlichkeit jeweils frisch hergestellt.

2.) Umsetzung von Zimtaldehyd (*38*) mit Chlorketendiethylacetal (*37*)

a) in Toluol bei 180°C, längere Reaktionsdauer

396.3 mg (3 mmol) frisch destilliertes *38*, 1252 mg (7.5 mmol) *37* und 15 mg Hydrochinon in 2 ml absol. Toluol wurden unter Argon in einem kleinen Druckgefäß 16 h bei 180°C gerührt.

Nach weitgehendem Abblasen von Toluol im Argonstrom wurde der Rückstand an 66 g Kieselgel (Säulentyp B, Petrolether/Essigester = 50:1) getrennt. Die unpolareren Fraktionen mußten nachgetrennt werden (s. o., Petrolether/Essigester = 100:1).

Es wurden erhalten (Reihenfolge entspricht steigender Polarität) :

22.0 mg	(ca. 6-7%)	einer unbekannten Verb.
185.0 mg	(37%)	*40*
111.3 mg	(22%)	*41*
89.3 mg	(21%)	*42*

Die Ausbeuten beziehen sich auf den Umsatz an *38*. Es wurden 162 mg (41%) *38* zurückerhalten.

b) in Toluol bei 150°C, kürzere Reaktionsdauer

463.2 mg (3.5 mmol) 38, 1465 mg (8.75 mmol) 37 und 20.1 mg Hydrochinon in 2 ml absol. Toluol wurden unter Argon in einem kleinen Druckgefäß 6 h bei 150°C gerührt.

Nach Abblasen von Toluol im Argonstrom wurde der Rückstand an 66 g Kieselgel getrennt (Säulentyp B, Petrolether/Essigester = 100:1) und ergab :

81.0 mg (19%) 40

136.0 mg (33%) 39

Es wurden 268.1 mg (58%) 38 wiedergewonnen.

c) in Toluol bei 50°C unter hohem Druck

95.2 mg (0.75 mmol) 38, 295.1 mg (1.85 mmol) 37 und 6.9 mg Hydrochinon in 0.5 ml absol. Toluol wurden in einem Teflongefäß in einer Hochdruckapparatur auf 50°C erwärmt. Diese Temperatur wurde ebenso wie der Maximaldruck von 7 kbar innerhalb von 2 h erreicht. Nach 5 h wurde die Reaktion unterbrochen, um eine Probe zu entnehmen. Anschließend wurde die Reaktion 42 h unter den gleichen Bedingungen belassen.

Nach Abblasen von Toluol im Argonstrom wurde der Rückstand an 66 g Kieselgel (Petrolether/Essigester = 50:1) getrennt. Es wurden 26.3 mg (ca 57%) Produkt erhalten, das laut ^{1}H-NMR-Spektrum ein 80:20-Gemisch von 42 und 39 ist.
Es wurden 72.5 mg (76%) 38 zurückerhalten.
Die Orthoester 40 und 41 waren nicht nachweisbar.

d) in Acetonitril bei 100°C

325 mg (2.45 mmol) 38, 1027 mg (6.2 mmol) 37 und 13.0 mg Hydrochinon in 2.5 ml absol. Acetonitril wurden unter Argon in einem kleinen Druckgefäß 46 h bei 100°C gerührt. Nach Abblasen von Acetonitril im Argonstrom wurde der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (66 g Kieselgel, Petrolether/Essigester = 100:1) und ergab :

107.5 mg (57%) 42.

Zurückgewonnen wurden 224.1 mg (69%) 38.
Daß das Ausbleiben der Bildung von 40 und 41 durch das Lösungsmittel und nicht durch die vergleichsweise niedrige Reaktionstemperatur verursacht wurde, zeigte eine parallel zur oben durchgeführten Reaktion in Toluol (100°C), bei der chromatographisch die Bildung von 40 und 41 nachgewiesen werden konnte.

(E)-Ethyl-2-chlor-3-ethoxy-5-phenyl-pent-4-enoat (39)

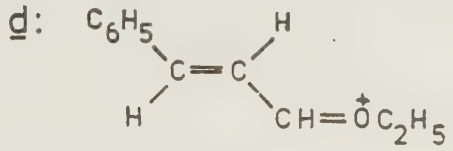
Hell gelbliches Öl, instabile Verbindung.

IR (CCl_4) : 1740 (C=O); 1645 (C=C); 1595 und 1490 cm^{-1} (C=C, aromatisch).

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4) : δ = 1.05 - 1.40 (mehrere t, $C\underline{H}_3CH_2O$, Ether- und Esterbereich, vermtl. 2 Isomere); 3.30 - 3.90 (m, $CH_3C\underline{H}_2O$, Ether); 4.00 - 4.35 (m, $CH_3C\underline{H}_2O$, Ester, 2-H, 3-H); 5.97 (Multiplettkomplex, erkennbar ist J = 16 Hz, 4-H); 6.58 (dd, J_{5-4} = 16 Hz, J_{5-3} (vermtl.) = 2 Hz, 5-H); 7.00 - 7.40 (m, aromatische H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 237 (1, $|M - C_2H_5O|^+$); 201 (1); 178 (2); 161 (100, d).

d:



$C_{15}H_{19}ClO_3$ (282.8) Gef. 237 ($|M - C_2H_5O|^+$, MS).

trans-5-Chlor-6,6-diethoxy-4-phenyl-5,6-dihydropyran (40)

Schmp. : 92 - 95.5°C (aus Aceton/H_2O).

IR (CCl_4) : 1650 (C=C); 1600 und 1490 (C=C, aromatisch); 1225 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.25 und 1.29 (je 1 t, J = 7 Hz, $C\underline{H}_3CH_2$); 3.69 (q, J = 7 Hz, $CH_3C\underline{H}_2O$); 3.85 (dd, J_{4-5} = 9 Hz, J_{4-2} = 2 Hz, 4-H); 4.10 (d, J_{5-4} = 9 Hz, 5-H); 4.82 (dd, J_{3-2} = 6 Hz, J_{3-4} = 2 Hz, 3-H); 6.35 (dd, J_{2-3} = 6 Hz, J_{2-4} = 2 Hz, 2-H); 7.35 (s, arom. H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) : δ = 15.23 (q, $\underline{C}H_3CH_2$, 2x); 47.23 (d, C-4); 57.77 und 59.62 (t, $CH_3\underline{C}H_2$); 61.34 (d, C-5); 105.75 (d, C-3); 111.73 (s, C-6); 127.45 und 128.58 (je 1 d, C-2 und Aromaten C-2´bis C-6´); 141.07 (s, Aromaten C-1´).

MS : m/z (% rel. Int.) = 282 (4, $M^{\cdot+}$); 247 (3, $|M - Cl|^+$); 237 (14, $|M - C_2H_5O|^+$); 209 (7); 173 (4); 150 (100, $|ClCH=C(OC_2H_5)_2|^{\cdot+}$); 132 (18, $|C_6H_5CH=CH-CHO|^{\cdot+}$); 122 (31); 115 (33); 94 (53); 77 (15).

$C_{15}H_{19}ClO_3$ (282.8) Gef. 282 ($M^{\cdot+}$, MS).

cis-5-Chlor-6,6-diethoxy-4-phenyl-5,6-dihydropyran (41)

Zähes, helles Öl, instabil.

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.25 und 1.29 (je 1 t, J = 7 Hz, CH_3CH_2); 3.65 und 3.75 (je 1 q, J = 7 Hz, CH_3CH_2O); 4.20 - 4.35 (d, J_{5-4} = 6 Hz, 5-H, und m, $W_{1/2}$ = 4 Hz, 4-H); ca. 4.93 (Multiplettkomplex, erkennbar ist J_1 = 6 Hz und J_2 = 1 Hz, 3-H); 6.41 (Multiplettkomplex, erkennbar ist J = 6 Hz, 2-H); 7.35 (s, aromatische H).

Weitere Spektren konnten wegen der Instabilität der Verbindung nicht aufgenommen werden.

(E,E oder Z,E)-Ethyl-2-chlor-5-phenyl-penta-2,4-dienoat (42)

Hellgelbes Öl.

IR ($CHCl_3$) : 1710 (C=O, ungesättigt); 1615 (C=C); 1585 (C=C, aromatisch); 1270 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (60 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.33 (t, J = 7 Hz, CH_3CH_2); 4.20 (q, J = 7 Hz, CH_3CH_2O, Ester); 6.40 - 6.80 (m, vermtl. 4-H); 7.00 - 7.50 (m, 3-H, 5-H und aromatische H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 236 (22, $M^{+\cdot}$); 207 (8, $|M - C_2H_5|^+$); 201 (1, $|M - Cl|^+$); 191 (21, $|M - C_2H_5O|^+$); 176 (30); 163 (34); 162 (38); 106 (98); 105 (100).

$C_{13}H_{13}ClO_2$ (236.7) Gef. 236 ($M^{+\cdot}$, MS).

3.) Umsetzung von Zimtaldehyd (*38*) mit *37* und nachfolgende Reaktion mit HCl

396.5 mg (3 mmol) *38*, 1242.0 mg (7.5 mmol) *37* und 15.2 mg Hydrochinon wurden ohne Zusatz eines Lösungsmittels 38 h unter Argon bei 150°C gerührt. Nach Abkühlen wurde in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0.1 ml 25 proz. HCl versetzt. 3.5 h wurde bei Raumtemp. gerührt. DC (Petrolether/Essigester = 10:1, 2x und Petrolether/Essigester = 3:1, 1x) zeigten die Umsetzung von *40* und *41* zu polareren Produkten.

Nach dreimaligem Ausschütteln mit Methylenchlorid, Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 und Eindampfen wurde der Rückstand an 66 g Kieselgel (Säulentyp B, Petrolether/Essigester = 50:1, dann 10:1) getrennt.

Es wurden isoliert :

93.2 mg (16%) Gemisch aus *39* und *42*,

48.5 mg (8%) *43*.

Zurückgewonnen wurden 97.2 mg (25%) *38*. Außerdem wurden insgesamt 49.1 mg polarere Produkte als *43* erhalten, die auf Grund ihrer Massenspektren höhermolekular (vermtl. Oligomere) sind.

Ethyl-trans-2-chlor-5-oxo-3-phenyl-pentanoat (43)

Hellgelbes Öl.

IR (CCl_4) : 2710 (CHO); 1740, 1725 (C=O, Ester, Aldehyd); 1600 und 1495 (C=C, aromatisch); 697 cm^{-1} (C-H, aromatisch).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 1.22 (t, J = 7 Hz, $C\underline{H}_3CH_2$); 3.02 (Multiplettkomplex, erkennbar ist J_1 = 6 Hz, J_2 = 1 Hz, CH_2-4); 3.94 (Multiplettkomplex, erkennbar ist J_1 = 6 Hz, J_2 = 5 Hz, 3-H); 4.16 (q, J = 7 Hz, $CH_3C\underline{H}_2O$); 4.65 (d, J_{2-3} = 5 Hz, 2-H); 7.28 (s, aromatische H); 9.65 (t, J_{5-4} = 1 Hz, 5-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 254 (0.4, $M^{+\cdot}$); 219 (12, $|M - Cl|^+$); 209 (2, $|M - C_2H_5O|^+$); 191 (13); 190 (23); 173 (23); 105 (100); 77 (21).

$C_{13}H_{15}ClO_3$ (254.7) Gef. 254 ($M^{+\cdot}$, MS).

4.) Umsetzung von Phytal-Gemisch (44) mit 37

Aus käuflichem E-,Z-Phytolgemisch (Aldrich, techn. 80%) wurde durch Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat ein E-,Z-Gemisch von 44 hergestellt.

370 mg (1.25 mmol) 44, 525.3 mg (3.13 mmol) 37 und 20 mg Hydrochinon in 2 ml absol. Toluol wurden unter Argon in einem kleinen Druckgefäß 6 h bei 150°C gerührt.

Nach Abblasen von Toluol im Argonstrom wurde der Rückstand an 66 g Kieselgel (Säulentyp B, Petrolether/Essigester = 100:1) getrennt.

Es wurden 230 mg eines Stereoisomerengemisches der Konstitution 45 erhalten, das in Petrolether/Essigester- und in Petrolether/Aceton-Laufmittelsystemen nicht trennbar war.

180 mg (49%) 44 wurden zurückerhalten.

In Petrolether/Methylenchlorid = 4:1 gelang eine teilweise Trennung (66 g Kieselgel) :

47.3 mg	(16%)	45A
102.5 mg	(36%)	45A und 45B
21.1 mg	(7%)	45B.

Auf Versuche zur weiteren Auftrennung und zur Konfigurationsbestimmung wurde verzichtet.

Ethyl-2-chlor-3-ethoxy-5,9,13,17-tetramethyl-oct-3-enoat

Stereoisomerenfraktion 454

Helles Öl.

IR ($CHCl_3$) : 1735 cm^{-1} (C=O).

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.82, 0.85 und 0.90 (s und d, 9-CH_3, 13-CH_3, 17-CH_3); 1.00 - 1.80 (m, übrige CH_2 und CH); 1.10 (t, J = 6 Hz, $C\underline{H}_3CH_2O$, Ether); 1.29 (t, J = 6 Hz, $C\underline{H}_3CH_2O$, Ester); 1.75 (d, J = 0.5 Hz, 5-CH_3); 2.06 (t, J_{6-7} = 4 Hz, CH_2-6); 3.38 und 3.54 (je 1 m, $CH_3C\underline{H}_2O$, Ether, 2 Isomere); 4.12 (d, J_{2-3} = 8 Hz, 2-H); 4.23 (q, J = 6 Hz, $CH_3C\underline{H}_2O$, Ester); 4.43 (dd, J_{3-2} = 8 Hz, J_{3-4} = 8 Hz, 3-H); 5.06 (d, J_{4-3} = 8 Hz, 4-H).

Durch Entkopplungsexperimente konnte die Kopplung von 3-H mit 2-H und 4-H gezeigt werden.

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) : δ = 15 - 42 (CH_3-Gruppen und C-Atome der Kette); 58.71 und 61.93 (t, $CH_3\underline{C}H_2O$); 65.35 (d, C-2); 76.61 (d, C-3); 121.07 (d, C-4); 134.99 (vermtl. Verunreinigung); 144.40 (s, C-5); 168.9 (s, C-1).

MS : m/z (% rel. Int.) = 409 (1, $|M - Cl|^+$); 363 (1); 323 (38, e, s.u. *45β*); 257 (8); 255 (12); 195 (72); 179 (56); 167 (64); 151 (65); 139 (74); 123 (100).

$C_{26}H_{49}ClO_3$ (445.1) Gef. 409 ($|M - Cl|^+$, MS).

Ethyl-2-chlor-3-ethoxy-5,9,13,17-tetramethyl-oct-3-enoat

Stereoisomerenfraktion *45β*

Helles Öl.

IR ($CHCl_3$) : 1730 (C=O); 1265 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.82, 0.90 und 0.95 (s und d, 9-CH_3, 13-CH_3, 17-CH_3); 1.00 - 1.70 (m, übrige CH_2 und CH); 1.18 (t, J = 7 Hz, $\underline{CH_3}CH_2$, Ether); 1.28 (t, J = 7 Hz, Ester); 1.70 (d [97], J = 1 Hz, 5-CH_3); 1.85 - 2.10 (m, CH_2-6); 3.55 und 3.65 (je 1 q, J = 7 Hz, $CH_3\underline{CH_2}O$, Ether, 2 Isomere); 4.20 (Multiplettkomplex, erkennbar J = 7 Hz, J_{2-3} = 8 Hz, $CH_3\underline{CH_2}O$ und 2-H); 4.42 (dd, J_{3-2} = 8 Hz, J_{3-4} = 8 Hz, 3-H); 5.09 (Multiplettkomplex, erkennbar ist J_{4-3} = 8 Hz, 4-H).

MS : m/z (% rel. Int.) = 409 (1, $|M - Cl|^+$); 363 (1, $|M - Cl - C_2H_5OH|^+$); 323 (100, e); 151 (5); 139 (4); 123 (10).

$C_{26}H_{49}ClO_3$ (445.1) Gef. 409 ($|M - Cl|^+$, MS).

e:

5.) Umsetzung von 3β-Acetoxy-12α-hydroxy-20-methylen-5β-pregnan-21-al (17) mit 37

97.3 mg (0.25 mmol) 17, 103.6 mg (0.65 mmol) 37 und 4.3 mg Hydrochinon wurden unter Argon in einem kleinen Druckgefäß 38 h bei 150°C gerührt. Der Reaktionsansatz wurde nach Erkalten in 1 ml Essigester gelöst uns an 66 g Kieselgel (Säulentyp B, Petrolether/Essigester = 10:1, dann 5:1) getrennt.

Es wurden erhalten :

19.2 mg (14%) 46

28.5 mg (23%) 47.

Außerdem wurden 17.3 mg polarere Produkte erhalten.

Spektren des Produktes 46 :

IR ($CHCl_3$) : 3550 - 3300 (O-H); 1715 (C=O); 1265 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.76 und 0.85 (je 1 s, CH_3-18, vermtl. 2 Isomere); 0.96 und 0.98 (je 1 s, CH_3-19, 2 Isomere); 1.27 (t, J = 7 Hz, CH_3CH_2, Ether); 1.35 (t, J = 7 Hz,

$C\underline{H}_3CH_2$, Ester); 2.00 (s, 3β-OAc); 2.85 - 3.15 (m, vermtl. 17α-H); 3.73 (q, J = 7 Hz, $CH_3C\underline{H}_2O$, Ether); 4.00 - 4.40 (insges. 5 - 6 H); 5.06 (m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, 3α-H); 5.06 und 5.27 (je 1 m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, vermtl. CH_2-21).

MS : m/z (% rel Int.) = 524 (2); 521 (5); 500 (1); 486 (2); 478 (1); 460 (2); 457 (2); 456 (2); 433 (1); 419 (1); 315 (4); 255 (12); 150 (100).

Spektren des Produktes 47 :

IR ($CHCl_3$) : 3600 - 3250 (O-H); 1720 - 1710 (C=O, vermtl. gesättigt und ungesättigt); 1265 cm^{-1} (C-O).

^{1}H-NMR (80 MHz, $CDCl_3$) : δ = 0.73 (s, CH_3-18); 0.97 (s, CH_3-19); 1.33 (t, J = 6 Hz, $C\underline{H}_3CH_2O$, Ester); 2.03 (s, 3β-OAc); 2.48 (m, $W_{1/2}$ = 18 Hz, 17α-H); 4.00 - 4.40 (insges. 4 - 5 H); 4.69 und 5.05 (je 1 m, $W_{1/2}$ = 6 Hz, vermtl. CH_2-21); 5.05 (m, $W_{1/2}$ = 8 Hz, 3α-H); 6.24 (s, vermtl. 22-H).

E. Anhang

a. Abkürzungsverzeichnis

absol.	absolut
Ac	Acetyl
Ber.	berechnet
d	Dublett
dd	doppeltes Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
Fa.	Firma
Gef.	gefunden
h	Stunden
J	Kopplungskonstante
Lit.	Literatur
m	Multiplett
min.	Minuten
MS	Massenspektrum
q	Quartett
Raumtemp.	Raumtemperatur
s	Singulett
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
TMS	Tetramethylsilan
vermtl.	vermutlich
$W_{1/2}$	Halbwertsbreite

b. Literaturverzeichnis und Anmerkungen

1. Vorläuf. Mitteilung : P. Welzel und H. Stein, Tetrahedron Lett., 22, 3385 (1981).

2. P. Welzel, Proceedings of the 1st International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products, Bd. 2, S. 181, Bulgarian Academy of Sciences. Sofia, 1981.

3. Vorläuf. Mitteilung : Ts. Milkova, H. Stein, A. Ponty, D. Böttger und P. Welzel, Tetrahedron Lett., 23, 413 (1982).

4. Weiterführende Lit. vgl. : R. H. Ode, Y. Kamano und G. R. Pettit, MTP International Review of Science, Organic Series One, Vol. 8, S. 151 und Series Two, Vol.8, S. 145, Butterworths, London, 1973 und 1976.

5. R. Thomas, J. Boutagy und A. Gelbart, J. Pharm. Sci., 63, 1649 (1974) und dort angegebene Lit.

6. K. Repke, Internist, 7, 418 (1966).

7. G. T. Okita, Federation Proceedings, 36, 2225 (1977), zitiert nach Lit.[16].

8. T. W. Güntert und H. H. A. Linde, Experientia, 33, 697 (1977) und Lit. [4].

9. T. Reichstein, Naturwissenschaften, 54, 53 (1967).

10. L. Ruzicka, Pl. A. Plattner, H. Heusser und Kd. Meier, Helv. Chim. Acta, 30, 1342 (1947).

11. S. Pataki, K. Meyer und T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 36, 1295 (1953).

12. K. Kuwada, J. Chem. Soc. Japan, 60, 335 (1939).

13. K. Meyer, Helv. Chim. Acta, 32, 1238 (1949).

14. Th. Y. R. Tsai, A. Minta und K. Wiesner, Heterocycles, 12, 1397 (1979); R. Marini-Bettolo, P. Flecker, Th. Y. R. Tsai und K. Wiesner, Can. J. Chem., 59, 1403 (1981).

15. A. Kurek, M. Gumulka und J. Wicha, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 25 (1981).

16. K. Wiesner, Proceedings of the 1st International Conference on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products, Bd. 2, S. 7, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, 1981 und Lit. [14].

17. R. G. Linville, J. Fried und R. C. Elderfield, J. Org. Chem., 7, 362 (1942).

18. vgl. Lit. [10].

19. T. Nambara, K. Shimada, J. Goto und S. Goya, Chem. Pharm. Bull., 19, 21 (1971).

20. E. Yoshii und K. Ozaki, Chem. Pharm. Bull., 20, 1585 (1972); E. Yoshii, T. Koizumi, H. Ikeshima, K. Ozaki und J. Hayashi, ibid., 22, 2496 (1975).

21. W. Fritsch, U. Stache und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem., 699, 195 (1966).

22. G. R. Pettit, C. L. Herald und J. P. Yardley, J. Org. Chem., 35, 1389 (1970).

23. S. F. Donovan, M. A. Avery und J. E. McMurry, Tetrahedron Lett., 3287 (1979);
vgl. auch W. Eberlein, J. Nickl, J. Heider, G. Daharns und H. Machleidt, Chem. Ber., 105, 3686 (1972).

24. K. Nickisch, W. Klose und F. Bohlmann, Chem. Ber., 113, 2038 (1980).

25. N. Danieli, Y. Mazur und F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., 84, 875 (1962) und Tetrahedron, 22, 3189 (1966).

26. R. Deghenghi, A. Philipp und R. Gaudry, Tetrahedron Lett., 2045 (1963).

27. S. Sarel, Y. Yanuka und Y. Shalon, Israel J. Chem., 5, 48 (1967).

28. G. R. Pettit, D. C. Fessler, K. D. Paull, P. Hofer und J. C. Knight, J. Org. Chem., 35, 1398 (1970).

29. U. Stache, K. Radscheit, W. Fritsch, W. Haede, H. Kohl und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem., 750, 149 (1971).

30. W. Haede, W. Fritsch, K. Radscheit, U. Stache und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem., 741, 92 (1970).

31. F. Sondheimer, W. McCrae und W. J. Salmond, J. Am. Chem. Soc., 91, 1228 (1969).

32. C. R. Engel, R. Bouchard, A. F. Dekrassuy, L. Ruest und J. Lessard, Steroids, 14, 637 (1969).

33. W. Kreiser und H. A. F. Heinemann, Liebigs Ann. Chem., 1222 (1976).

34. K. Radscheit, U. Stache, W. Haede, W. Fritsch und H. Ruschig, Tetrahedron Lett., 3029 (1969).

35. U. Stache, K. Radscheit, W. Fritsch, H. Kohl, W. Haede und H. Ruschig, Tetrahedron Lett., 3033 (1969); vgl. Lit. [30].

36. S. Sarel, Y. Yanuka und Y. Shalon, Chem. Commun., 80 (1970).

37. vgl. Cardenolidsynthese : Lit.[27].

38. Für eine Zusammenstellung der Methoden s. Lit [2].

39. Pl. A. Plattner, L. Ruzicka, H. Heusser, J. Pataki und K. Meier, Helv. Chim. Acta, 29, 942 (1946).

40. F. Sondheimer, Chem. Brit., 1, 454 (1965).

41. M. Heller, F. J. McEvoy und S. Bernstein, Steroids, 3, 193 (1964); Ch. R. Engel und G. Bach, Steroids, 3, 593 (1964); vgl. auch neuere Zusammenfassung und neue Reaktionsbedingungen bei : Ch. R. Engel und D. Mukharjee, Steroids, 36, 73 (1981).

42. vgl. z. B. : W. Fritsch, H. Kohl, U. Stache, W. Haede, K. Radscheit und H. Ruschig, Liebigs Ann. Chem., 727, 110 (1969).

43. vgl. z. B. Lit. [19].

44. vgl. z. B. Lit. [27].

45. H. Stein, Diplomarbeit, Bochum, 1979 und Lit [1].

46. S. Iwasaki, Helv. Chim. Acta, 59, 2753 (1976).

47. vgl. z. B. : H. Bando, T. Amiya, E. Sato und H. Mitsuhashi, Chem. Pharm. Bull., 28, 2258 (1980).

48. R. Tschesche, G. Brügmann, H. W. Marquardt und H. Machleidt, Liebigs Ann. Chem., 648, 185 (1961); R. Tschesche, G. Brügmann und G. Snatzke, Tetrahedron Lett., 473 (1964).

49. P. Welzel, R. Moschner, A. Ponty, U. Pommerenk und H. Sengewein, Liebigs Ann. Chem., 564 (1982).

50. H. E. Zimmerman und J. English, Jr., J. Am. CHem. Soc., 76, 2285, 2291 und 2294 (1954).

51. Übersichtsartikel : D. R. Adams und S. P. Bhatnagar, Synthesis, 661 (1977).

52. P. Bladon, W. McMeekin und I. A. Williams, J. Chem. Soc., 5727 (1963); vgl.: L. J. Chinn, 32, 687 (1967).

53. vgl. z. B.: E. E. Smissman und D. T. Witiak, J. Org. Chem., 28, 615 (1963); Zusammenfassung der Stereochemie in: M. Coryn und M. Anteunis, Bull. Soc. Chim., Belg., 83, 83 (1974) und dort zitierte Lit.

54. P. Welzel, B. Janssen und H. Duddeck, Liebigs Ann. Chem., 546 (1981).

55. A. Bélanger, P. Brassard, G. Dionne und Ch. R. Engel, Steroids, 22, 377 (1974).

56. über die Diels-Alder-Reaktion mit Heterodienen s.: G. Desimoni und G. Tacconi, Chem. Rev., 75, 651 (1975).

57. Y. Kamano, Y. Tanaka und M. Komatsu, Chem. Pharm. Bull., 17, 1706 (1969).

58. vgl. Lit. [40] und Lit. [5].

59. A. K. Bose, B. Lal, W. A. Hoffman und M. S. Manhas, Tetrahedron Lett., 1619 (1973).

60. vgl. z. B.: J. K. Crandall und L. C. Crawley, Org. Synth., 53, 17 (1973).

61. vgl. z. B.: S. Tanaka, A. Yasuda, H. Yamamoto und H. Nozaki, J. Am. Chem. Soc., 97, 3252 (1975); H. Yamamoto und H. Nozaki, Angew. Chem., 90, 180 (1978).

62. vgl. z. B.: K. B. Sharpless und R. F. Lauer, J. Am. Chem. Soc., 95, 2697 (1973).

63. G. H. Posner und D. Z. Rogers, J. Am. Chem. Soc., 99, 8208 (1977); Übersichtsartikel : G. H. Posner, Angew. Chem., 90, 527 (1978).

64. S. Terao, M. Shiraishi und K. Kato, Synthesis, 467 (1979); vgl.: E. H. Eschinasi, J. Org. Chem., 35, 1598 (1970).

65. vgl. z. B.: Y. Ogata und I. Kishi, Tetrahedron, 25, 929 (1969).

66. Übersichtsartikel : A. J. Fatiadi, Synthesis, 65 (1976).

67. R. F. Zürcher, Helv. Chim. Acta, 46, 2054 (1963); K. Tori und K. Aono, Ann. Rept. Shionogi Res. Lab., 14, 163 (1964).

68. G. Wittig, W. Böll und K. H. Krück, Chem. Ber., 95, 2514 (1962).

69. wegen der Empfindlichkeit von Dienolethern vgl.: R. H. Wollenberg, Tetrahedron Lett., 717 (1978).

70. D. S. Steichen und C. S. Foote, Tetrahedron Lett., 4363 (1979); M. Matsumoto und K. Kuroda, Tetrahedron Lett., 1607 (1979); C. S. Foote, S. Mazur, P. A. Burns und D. Lerdal, J. Am. Chem. Soc., 95, 586 (1973).

71. Neuere Übersichtsartikel : A. A. Frimer, Chem. Rev., 79, 359 (1979); R. W. Denny und A. Nickon, Org. React., 20, 133 (1973); D. R. Kearns, Chem. Rev., 71, 395 (1971).

72. vgl. Artikel von Denny und Nickon unter Lit.[71].

73. M. Schlosser, F. K. Christmann, A. Piskala und D. Coffinet, Synthesis, 29 (1971); M. Schlosser und D. Coffinet, Synthesis, 380 (1971).

74. In Diethylether konnte die vollständige Bildung des Ylids wegen der auftretenden Suspension nicht verfolgt werden.

75. R. M. Boden, Synthesis, 784 (1975).

76. Übersichtsartikel : E. V. Dehmlow, Angew. Chem., 86, 187 (1974); ibid., 89, 521 (1977).

77. E. J. Corey und J. W. Suggs, Tetrahedron Lett., 1647 (1975).

78. Übersichtsartikel : D. R. Arnold, Adv. Photochem., 6, 283 (1968).

79. vgl. dazu : G. Büchi, Ch. G. Inman und E. S. Lipinsky, J. Am. Chem. Soc., 76, 4327 (1954) und Lit.[54].

80. L. Sawlewicz und K. Meyer, Pharm. Acta Helv., 45, 261 (1970).

81. A. Yamada, Chem. Pharm. Bull., 8, 18 (1960).

82. P. Brown, F. Brüschweiler und G. R. Pettit, Helv. Chim. Acta, 55, 531 (1972).

83. A. Murai, S. Sato und T. Masamune, Tetrahedron Lett., 22, 1033 (1981).

84. vgl. Lit.[82]: dort Ion ad.

85. vgl.: A. Bélanger und P. Brassard, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 863 (1972).

86. Umsetzung in Toluol oder ohne Lösungsmittelzusatz ("neat") ergaben gleiche Ergebnisse.

87. M. Karplus, J. Chem. Phys., 30, 11 (1959).

88. vgl. z. B.: W. G. Douben, C. R. Kessel und K. H. Takemura, J. Am. Chem. Soc., 102, 6893 (1980).

89. O. L. Chapman und C. L. McIntosh, Chem. Commun., 383 (1971).

90. Es wurden viele, nicht definierbare Ionen geringer Intensität im oberen Bereich des Massenspektrums beobachtet.

91. Die für die Berechnung notwendigen Ausgangs- und Inkrementwerte wurden den Tab. 3-17 und 3-19 aus : M. Hesse, H. Meier und B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Thieme, Stuttgart, 1979 (modifizierte Shoolery-Regel) entnommen.

92. D. J. Cookson und B. E. Smith, Org. Magn. Res., 16, 111 (1981); vgl.: Ch. LeCoq und Y. Lallemand, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 150 (1981).

93. D. Kritchersky und M. R. Kirk, Arch. Biochem. Biophys., 35, 346 (1952).

94. R. Tschesche, G. Freytag und G. Snatzke, Chem. Ber., 92, 3053 (1959).

95. T. Reichstein, Helv. Chim. Acta, 35, 2202 (1952).

96. D. Sato, H. Ishii, Y. Oyama und T. Okumura, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1573 (1955).

97. Durch Messung bei zwei unterschiedlichen Feldstärken konnte festgestellt werden, daß die Aufspaltung des 5-CH_3-Signals durch Allylkopplung mit 4-H und nicht durch Vorliegen zweier Isomere verursacht wird.

Lebenslauf

18. September 1952	geboren in Gladbeck
April 1959 - April 1963	Besuch der katholischen Volksschule in Gladbeck-Mitte
April 1963 - Mai 1971	Besuch des städtischen mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasiums in Gladbeck; Abschluß mit Abitur am 24. Mai 1971
Oktober 1971 - Juni 1973	Verpflichtung bei der Bundeswehr, Abgang als Leutnant der Res.
Oktober 1973 - September 1974	Mineralogiestudium an der Ruhruniversität in Bochum
seit Oktober 1974	Chemiestudium an der Ruhruniversität Vordiplom : Oktober 1975 Diplomprüfungen : Oktober 1977 und April 1978
Mai 1978 - Februar 1979	Anfertigung der Diplomarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Welzel über "Versuche zur Überführung von Gallensäuren- in Cardenolidderivate"
März 1979 - März 1982	Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

D. GRÄBNER
DISSERTATIONS U. OFFSETDRUCKEREI

Gotenstraße 3
8602 Altendorf bei Bamberg
Telefon 09545/8791